



33. Janowsky DS, EI-Yousef M, Davis JM. Interpersonal maneuvers of manic patients. *Am J Psychiatry* 1974;131:250-254.
34. Meyer A. The life chart and the obligation of specifying positive data in psychopathological diagnosis. In: Winters E, ed. *The collected papers of Adolph Meyer. Vol 3: Medical teachings.* Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1951.
35. Post RM, Roy-Bryne PP, Uhde TW. Graphic representation of the life course of illness in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 844-848.
36. Sibisi CDT. Sex differences in the age of onset of bipolar affective illness. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 842-845.
37. Lucas CP, Rigby JC, Lucas SB. The occurrence of depression following mania: a method of predicting vulnerable cases. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 705-708.
38. Keller MB. The course of manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988; 49:4-7.
39. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, et al. Differential outcome of pure manic, mixed/ cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 1986; 255: 3138-3142.
40. Ellicott A, Hammen C, Gitlin M, et al. Life events and the course of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1194-1198.
41. Rosen LN, Rosenthal NE, Dunner DL, et al. Social outcome compared in psychotic and nonpsychotic bipolar I patients. *J Nerv Ment Dis* 1983; 171: 272-275.
42. Harrow M, Grossman LS, Silverstein ML, et al. A longitudinal study of thought disorder in manic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:781-785.
43. Harrow M, Goldberg D, Grossman LS, et al. Outcome in manic disorders: a naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:665-671.
44. Coryell W, Keller M, Lavori P, et al. Affective syndromes, psychotic features, and prognosis. II. Mania. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:658-662.
45. Coryell W, Keller M, Lavori P, et al. Affective syndromes, psychotic features, and prognosis. I. Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:651-657.
46. Fichtner

- CG,
Grossman
LS, Harrow
M, et al. Cy-**
clothymic mood swings in the course
of affective disorders and
schizophrenia. Am J Psychiatry 1989;
146:1149-1154.
47. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang M. Outcome
in mania. Arch
Gen
Psychiatry
1990;
47:1106-
1111.

Применение стабилизаторов настроения

История вопроса

Литий использовался как лекарственное средство в лечении таких заболеваний, как подагра, диабет и ревматизм с середины XIX столетия. Спустя столетие были опубликованы сообщения Cade и Schou, положившие начало использованию лития в лечении биполярного расстройства [1, 2]. Австралийский врач John Cade случайно обнаружил антиманиакальные свойства этого средства, когда вводил лития урат морским свинкам. Ошибочно приняв его токсическое действие за седативное, он назначил препарат больным с маниакальным состоянием и получил положительный терапевтический результат. Вслед за сообщениями Cade, Mogens Schou впервые в Европе применил литий с такой же целью и при клинических испытаниях препарата стал использовать жесткие методологические условия [2-4]. Schou также предложил термин "нормотимический" в отношении свойства препарата оказывать терапевтическое действие при обеих фазах биполярного расстройства, наряду со способностью подавлять рекуррентный характер униполярного депрессивного расстройства [3].

Cade также случайно обнаружил, что отмена назначений лития вызывает появление при-

знаков обострения заболевания [5]. Из этого он сделал вывод, что литий является эффективным профилактическим средством. Baastrup, один из сотрудников Schou, провел первое испытание профилактических свойств лития [6]. Свойство лития снижать частоту возникновения приступов как при биполярном, так и при униполярном расстройствах затем была подтверждена в серии исследований, проведенных Hartigan и Baastrup [7-9].

К сожалению, так же, как и в случае с большими кардиологического профиля, литий, назначаемый в виде соли больным с маниакальным состоянием, оказывал токсическое действие. В связи с этим Cade отказывался применять в своей клинике литий до того, как были предложены безопасные способы его применения.

В США литий был введен в клиническую практику в 60-х годах Gershon и с этой поры остается стандартным терапевтическим средством для лечения биполярного расстройства [10]. В последнее время появляется все большее число сообщений о том, что значительная часть больных не переносит литий или он не оказывает в должной мере терапевтического действия. Это привело к повторным оценкам эф-

фективности препарата и уточнению возможных альтернативных схем лечения.

Одним из направлений стало использование противосудорожных средств в качестве стабилизаторов настроения. Этот подход включает такие терапевтические средства как вальпроаты (ВПА) и карбамазепин (КБЗ). Интересно, что эти терапевтические средства применялись еще в 60-х годах. Например, первое эмпирическое исследование карбамазепина было проведено Dehing в 1968 году [И]. При оценке действия этого противосудорожного средства на психические функции больных эпилепсией он отметил свойство подавлять агрессивность. Литий также обладает антиагрессивным действием, однако, в отличие от карбамазепина, его антиманиакальные свойства были открыты раньше. Впоследствии карбамазепин был использован в качестве антиманиакального средства в ходе ряда исследований в Японии [12,13]. В США карбамазепин впервые ввел в клиническую практику Post [14].

ВПА были впервые использованы в качестве стабилизатора настроения Lambert и сотр. в 1966 г. [15]. Положительные результаты проведенного ими испытания были повторены в ряде открытых и контролируемых клинических исследований в США и других странах. К настоящему времени применение этих препаратов как стабилизаторов настроения при лечении острых маниакальных состояний лучше изучено, чем применение с этой целью лития [16,17].

В итоге можно отметить, что, хотя с литием и связывается переворот в терапии биполярного расстройства, его узкий терапевтический индекс, многочисленные побочные свойства и недостаточная эффективность у значительной части больных биполярным расстройством привели к расширенному использованию альтернативных способов терапии, включая:

- Другие противосудорожные средства (например, ламотриджин, габапентин).
- Антагонисты кальциевых каналов (например, верапамил, нимодипин).
- Новые атипичные антипсихотические препараты.
- Холиномиметики (например, лецитин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 36: 349-352.
2. Schou M, Juel-Neilson N, Stromgren E, et al. The treatment of manic psychosis by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17: 250-260.
3. Schou M. Normothymotics, "mood normalizes": are lithium and the imipramine drugs specific for affective disorders? *Br J Psychiatry* 1963; 109: 803-804.
4. Baastrup PC, Schou M. Prophylactic lithium. *Lancet* 1968; 1:1419-1422.
5. Cade JFJ. The story of lithium. In: Ayd FJ Jr, Blackwell B, eds. Discoveries in biological psychiatry. Philadelphia: JB Lippincott, 1970: 218-229.
6. Baastrup P, Poulsen KS, Schou M, et al. Prophylactic lithium: double-blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet* 1970; ii: 326-330.
7. Hartigan GP. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810-814.
8. Baastrup PC. The use of lithium in manic-depressive psychosis. *Compr Psychiatry* 1964; 5: 396-408.
9. Baastrup PC. Lithium-behandling of mani-depres-siv psykose: en psykoseforebyggende behandlingsmetode (Lithium treatment of manic-depressive psychosis: a procedure for preventing psychotic relapses). *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift* 1966; 20:441-450.
10. Gershon S, Yuwiler A. Lithium ion: a specific psychopharmacological approach to the treatment of mania. *J Neuropsychiatry* 1960; 1: 229-241.
11. Dehing J. Studies on the psychotropic action of tegretol. *Acta Neurol Belg* 1968; 68: 895-905.
12. Takezaki H, Hanaoka M. The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive psychosis and other manic, depressive states (in Japanese).

- Sheishin-Igaku
1971; 13:173-183.
13. Okuma T,
Kishimoto A,
Inoue K, et al.
Anti-manic and
prophylactic effects of carbamazepine on
manic-depressive psychosis. Folia
Psychiatr Neurol Jpn 1973; 27: 283-
297.
14. Post RM, Ballenger JC, Reus
VI, et al. Effects of carbamazepine
in mania and depression. Paper presented
at the Scientific Proceedings of the 131st
Annual Meeting of the American
Psychiatric Association, Atlanta, May
1978. New Research Abstracts, No. 7.

15. Lambert PA, Cavaz G, Barselli S, Carrel S. Action neuropsychotrope d'un novel antiepileptique: **le depamide. Ann Med Psychol 1966; 1: 707-710.**
16. Janicak PG, Newman R, Davis JM. Advances in the treatment of mania and related disorders: a reap-
praisal. Psychiatric Annals 1992; 22 (2): 92-103.
17. Janicak PG, Davis JM, Ayd FJ Jr, Preskorn SH. Advances in the pharmacotherapy of bipolar disorder. In: Janicak PG, ed. Principles and practice of psychopharmacotherapy update. Baltimore: **Williams & Wilkins, 1995: 1 (3).**

Механизм действия

В середине 60-х годов Schildkraut, а также Bunney и Davis независимо друг от друга предложили моноаминовую гипотезу возникновения аффективных расстройств. К настоящему времени накоплен большой объем информации в отношении этой гипотезы (см. также разд. "Механизм действия" гл. 7) [1, 2]. Разработка новых психотропных препаратов базировалась на представлении о возможном терапевтическом эффекте (у больных с манией и депрессией) при воздействии на активность норадреналина и серотонина, поэтому не удивительно, что результаты действия этих препаратов подтверждают справедливость упомянутой гипотезы. Накапливаются также данные о том, что нейромодуляторы (нейрогормоны, нейропептиды), обладающие более медленным и продолжительным действием, чем нейротрансмиттеры, с течением времени вызывают изменения в рецепторах при аффективных заболеваниях. Патфизиологические модели биполярного расстройства также учитывают такие факторы, как генетические нарушения и цикличность.

Как уже отмечалось, в истории психиатрии содержится множество предварительных данных о биологических нарушениях при конкретных нозологических единицах. К сожалению, в большинстве случаев эти данные не удалось воспроизвести в целевых экспериментах. Современные методы позволяют измерять кровоток и структурные изменения в отдельных органах, а также их биологическую активность (метод получения изображения с помощью магнитного резонанса и позитрон-эмиссионной томографии). Они позволяют лучше "локализовать" патофизиологические процессы. Мы пред-

полагаем, что использование этих методик повысит вероятность воспроизведения имеющихся исследовательских данных. Тем не менее в настоящее время мы не должны терять разумный скептицизм при интерпретации полученных положительных данных, несмотря на то что имеются основания считать эти данные первоначальным вкладом в понимание этиологии психических расстройств.

НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ТЕОРИИ

При том, что конкретный механизм действия стабилизаторов настроения не известен, научные исследования концентрируются на следующих направлениях:

- *Классические нейромедиаторы* (например, норадреналин и серотонин), которые участвуют в формировании аффективных расстройств.
- *Клеточные процессы*, включающие как классическое взаимодействие между лигандом и рецептором, так и другие механизмы (например, G-протеины, система вторичных мессенджеров).
- *Модулирующее взаимодействие* между отдельными нейротрансмиттерными системами, нейромодуляторами и наследственными факторами.
- *Роль циркадных ритмов* в патофизиологических процессах.

Доказано, что стабилизаторы настроения взаимодействуют с несколькими нейротрансмиттерами, включая катехолами-

нергические, индоламинергические, холинергические и систему у-аминомасляной кислоты. Хотя полученные на сегодня данные имеют несколько противоречивый характер, считается, однако, что эти препараты влияют как на постнейронные, так и на пренейронные рецепторы, а также на пострецепторную активность (систему вторичных мессенджеров) этих нейротрансмиттеров. Тем не менее точный механизм их действия на биологические субстраты, участвующие в формировании эмоциональных расстройств, остается неясным.

Катехоламины

Ранние исследования в нашем институте продемонстрировали, что в процессе терапии литием происходит сокращение числа α -адренергических рецепторов. Это соответствует теории подавления норадренергической активности, но не вписывается в полной мере в существующие представления о патофизиологии маниакального состояния [3]. Литий также подавляет повышенную чувствительность дофаминовых рецепторов, что соответствует представлению о повышении чувствительности катехоламиновых рецепторов у больных маниакальным состоянием.

Литий блокирует высвобождение тиреоидного гормона, потенцирующего чувствительность β -норадренергических рецепторов. Этот факт был использован при формулировании представления о том, что чрезмерное повышение тиреоидной активности предшествует развитию маниакального приступа и что антиманиакальный эффект лития как минимум частично связан с антигипертиреозным действием. Карбамазепин также может снижать значение ряда показателей тиреоидной функции.

Другой подход был связан с исследованием такого вещества, как клонидин, который стимулирует α_2 -норадренергические пресинаптические рецепторы, участвующие в активации системы отрицательной обратной связи. Это в конечном счете ведет к нейтрализации тирозингидроксилазы, фермента, ограничивающего уровень выработки катехоламинов, что вызывает замедление синтеза и высвобождения норадреналина. Действие этого вещества наступает

достаточно быстро и проявляется в основном в области локус церелиус, месте основной концентрации норадренергических нейронов в ЦНС. Таким образом, с его помощью можно быстро подавить продукцию норадреналина.

Индоламины

Литий способен ускорять высвобождение серотонина путем ускорения процесса обратного захвата триптофана, а также усиления активности постсинаптических серотонинергических рецепторов (т. е. он действует как агонист серотонина). Однако при изучении возможности длительного воздействия лития на повышение активности серотонина у психически больных, в отличие от здоровых, была поставлена под сомнение [4]. Аналогично литию, клоназепам может повышать синтез серотонина и соответственно вызывать увеличение уровня содержания его основного метаболита 5-гидроксииндолацетил-кислоты в спинномозговой жидкости. К другим веществам, потенцирующим различными путями активность серотонина и соответственно являющимися антиманиакальными средствами, относятся L-триптофан и фенфлурамин (препарат, облегчающий высвобождение медиатора и блокирующий его обратный захват).

Холинергическая система

Доказано, что литий увеличивает содержание холина в эритроцитах, но значение этих данных остается неясным [5]. Такое действие может соответствовать теоретическим представлениям об изменении холинергически-адренергического равновесия при аффективных расстройствах. Согласно этой теории, при маниакальном состоянии возникает относительная недостаточность в холинергической активности по отношению к норадренергической активности, а при депрессии — противоположное соотношение [6]. Эти результаты стали обоснованием назначения холиномиметических препаратов (например, физостигмина) при лечении острого маниакального состояния. Так, однократная в/в дозировка физостигмина в течение одного часа вызывает переключение маниакального состояния в депрессивное [6].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)

ГАМК является в ЦНС основным ингибитором нейротрансмиттеров. Кроме того, ее действие проявляется и в истощении катехоламинергической системы. ВПА, КБЗ и литий вызывают повышение активности ГАМК (см. разд. "Механизм действия" гл. 12).

Система вторичных мессенджеров

Взаимодействие лития с *системой вторичных мессенджеров*, в частности с фосфоинозитидным циклом, может вызывать истощение запасов свободного инозитола и влиять на внутриклеточное действие кальция. Такой антагонист, как верапамил, снижает активность кальциевых каналов и тем самым уменьшает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , что делает его потенциальным антиманиакальным средством, хотя практическое значение действия этого вещества остается неясным. Литий может действовать также на G-протеины, аденилатциклазу и протеинкиназу изоэнзимов типа C, которые являются составными элементами системы нейрональной передачи сигнала. Регулирующее действие лития на экспрессию генов в ЦНС может играть важную роль в способности этого препарата оказывать долгосрочное действие на устойчивость настроения [7].

Мембранная и катионная гипотезы

При аффективных расстройствах наиболее часто обнаруживают нарушения активности натрия и кальция. В ряде исследований Dubovsky и др. измеряли внутриклеточную концентрацию ионов кальция у больных биполярным расстройством в маниакальном и депрессивном состояниях [8]. Они обнаружили у четырех больных в маниакальном состоянии и у пяти больных в депрессивном состоянии снижение среднего значения внутриклеточной концентрации кальция в отличие от семи здоровых лиц, у которых в анамнезе не было указаний на аффективные расстройства. Обнаружение этого феномена в

тромбоцитах и лимфоцитах подкрепляет предположение о нарушении гомеостатических механизмов поддержания уровня концентрации кальция в клетке (например, нарушения клеточной мембраны, активности G-белков и др.). Это может указывать на вероятность этого феномена не только в клетках периферических тканей, но и в тканях нервной системы.

Антагонисты кальция (например, верапамил, нимодипин) могут также блокировать действие дофамина, серотонина и эндорфинов через их влияние на механизм переноса натрия и кальция. Таким образом, они могут действовать как потенциальные антиконвульсанты. Подобное действие может одновременно быть и антиманиакальным.

Основой в других исследованиях яминных нейротрансмиттеров и нейроэндокринных функций при аффективных расстройствах стали *клеточные механизмы ионного транспорта*. Литий и антагонисты кальция блокируют поступление кальция внутрь клетки, а также мобилизацию его внутриклеточного запаса и тем самым тормозят электрическую активность в нейронах и стабилизируют их мембраны. Meltzer говорит о специфическом макромолекулярном комплексе, состоящем из натрий-калиевых и кальциевых насосов, ионных каналов и анкирина, содержание которого меняется при аффективной патологии [9]. Дальнейшее уточнение этой гипотезы могло бы способствовать определению конкретных мембранных нарушений, а также появлению новых специфических средств терапии. Например, новые вещества, возможно, могли бы контролировать вхождение определенных протеинов в состав клеточной мембраны или влиять на связь мембранных белков с подлежащей структурной основой.

НЕЙРОАНАТОМИЧЕСКИЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕОРИИ

До появления методик получения изображений головного мозга основными нейроанатомическими данными были сведения о структурных повреждениях ЦНС. Несмотря на то что нарушения нервной системы были обнаружены как

при шизофрении, так и при аффективных заболеваниях, интерес к невропатологии эмоциональных расстройств длительное время был значительно ниже, чем к таковой при шизофрении. Jeste, Lohr и Goodwin (1988), проведя обзор исследований нейроанатомических нарушений при основных формах психических расстройств, не обнаружили существенных различий в этих нарушениях при шизофрении и аффективной патологии [10]. Swayze и коллеги, используя методику ядерно-магнитного резонанса, обнаружили незначительное увеличение желудочков мозга у мужчин, страдающих биполярным расстройством, тогда как у женщин эти размеры не отличались от размеров желудочков мозга у здоровых людей [11]. Dupont и др. сообщили о подкорковых нарушениях у некоторых больных биполярным расстройством [12]. Последние исследования по оценке мозгового кровотока не обнаружили корреляции между симптомами мании и показателями общего мозгового кровотока [13].

Наиболее важным результатом исследований явилось обнаружение связи между симптомами вторичного маниакального состояния и повреждениями правого лобно-височного или левого теменно-затылочного отделов мозга. Эти данные могут служить для дифференцирования нейроанатомических и нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе шизофрении и биполярного расстройства.

Электрофизиологические данные (методика вызванных потенциалов мозга и компьютерно-электроэнцефалографическое картирование мозга) частично свидетельствуют о существовании различий между униполярным и биполярным расстройствами, в частности, более частыми правосторонними нарушениями у больных биполярным расстройством.

Эффективность ЭСТ при маниакальных состояниях не меньше, чем у противосудорожных средств (клоназепам, карбамазепин и дивалпро-экс натрия). После курса ЭСТ повышается порог судорожной активности и уменьшается выраженность явления киндлинга. Эффект киндлинга у животных появляется после действия повторяющихся подпороговых электрических

стимулов и приводит к спонтанному развитию судорожных явлений. Это особенно интересно, потому что киндлинг, развивающийся в мезо-лимбических структурах напоминает особенности течения биполярного расстройства. Например, Post и коллеги (1988) отметили сходство между повышением реактивности на подпороговые стимулы, с одной стороны, и естественным течением некоторых типов биполярного расстройства с прогрессирующим ухудшением по мере нарастания болезненной уязвимости к обычным жизненным событиям, с другой [14]. В этом контексте Post и Weiss (1989) приводят доводы в пользу понимания фармакологической чувствительности как свойства одного из этапов болезни [15]. Иными словами, применение различных терапевтических средств может прерывать это естественное течение заболевания на какой-либо из стадий.

ТЕОРИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ

Хронобиологические факторы являются теоретически важными моментами, учитывая циклическую природу патологических признаков при биполярном расстройстве. Goodwin отметил, что супрахиазматические ядра гипоталамуса являются эндогенными водителями ритма, задавая временные характеристики различных функций ЦНС. Далее, он высказал предположение, что при биполярном расстройстве происходит нарушение именно временной организации функций ЦНС [16]. Однако исследования в этом направлении затруднены недостатком лонгитудинальных данных и взаимным наложением внутренних и внешних ритмов, что может изменять периодичность наступления фазы болезни и амплитуду ее выраженности.

Одним из наиболее соответствующих этим представлениям является доказательство, что расстройство сна может предшествовать наступлению маниакальной фазы заболевания, а иногда и провоцировать ее. Исследования *циркадного ритма* показали, что многие элементы цикла сна в маниакальном состоянии наступают значительно раньше, чем в здоровом. Часто такая болезненная перемена напоминает сбой

ритмики (свободный ритм), возникающий у здоровых людей при лишении их каких-либо временных ориентиров. Дополнительно при этом можно отметить явление уплощения амплитуды, удлинение цикла сна и бодрствования до 48 ч. Литий, как известно, замедляет цикл сна и бодрствования, в частности, при возникновении свободного ритма, что частично модулируется нейромедиаторами норадреналином, серотонином и ацетилхолином. Таким образом, регуляция цикла сна и бодрствования может быть использована для предотвращения маниакальной фазы и лечения депрессивной (см. также разд. "Экспериментальные методы биологической терапии" гл. 8).

Явление *сезонной периодичности* рассматривалось в гл. 6 и 8. Это пример еще одного хронобиологического ритма, который заключается в повышении частоты возникновения депрессивных состояний и совершения суицидальных попыток в весеннее время (с меньшим подъемом в осеннее время) и маниакальных состояний в летние месяцы. Эти наблюдения легли в основу предварительных исследований о применении методов изменения светового и температурного режимов в терапии сезонных аффективных расстройств.

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ТЕОРИЯ

Литий действует на эндокринную систему несколькими путями. Так, он может влиять на процесс синтеза и высвобождения тестостерона, что ведет к повышению уровня содержания лютеинизирующего гормона. В теориях, объясняющих антиманиакальное действие лития, в первую очередь отмечается влияние на тиреоидную систему. В частности, тиреоидные гормоны потенцируют р-норадренергическую активность, а литий блокирует высвобождение этих эндокринных веществ, что, возможно, и составляет основу его стабилизирующего настроение действия (гипотеза взаимодействия тиреоидина и катехоламиновых рецепторов) [17,18]. Dinan и коллеги (1991) обнаружили значительное снижение активности гормона роста под действием дезипрамина у семи больных биполярным расстройством в сравнении с семью контрольными здоровыми лицами. По их пред-

положению это явление соответствует теоретическим представлениям о снижении активности α_2 -норадренергических рецепторов. Это же явление наблюдается и при депрессивном расстройстве. Следовательно, можно говорить о потенциально важном маркере для выявления больных, подверженных клинически значимым колебаниям настроения [19].

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

Это экспериментальное направление основано на доказательстве тесного взаимодействия между иммунной системой и ЦНС. Так, существуют данные об иммунологических нарушениях, в частности, при депрессивном расстройстве, наступающих в результате действия психогенно-травмирующих факторов. Kronfol и House изучали различные иммунные факторы у больных шизофренией и больных в мании в сопоставлении с контрольной группой здоровых лиц [20]. В целом они не обнаружили существенных различий. Тем не менее они указали на снижение реактивности лимфоцитов на митогенные средства у больных биполярным расстройством в сравнении с больными шизофренией и контролем. Согласно их рассуждениям, это может свидетельствовать о нарушении клеточного механизма иммунной реакции. К недостаткам данного исследования можно отнести незначительность выборки и возможное влияние на результаты получаемых больными психотропных препаратов.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТЕОРИЯ

Согласно представлению о доминантном наследовании, можно предположить, что риск заболевания биполярным расстройством составляет 15-35% для прямых родственников больного. Конкордантность при аффективных расстройствах по результатам близнецовых исследований проявляется в значительно более высокой частоте заболевания у монозиготных близнецов в сравнении с дизиготными (табл. 10.1) [21]. Биполярное расстройство встречается чаще в семьях с указанием на это заболевание у кровных родственников, а униполярное расстройство — в семьях с указанием на него в семейном анам-

незе. Следовательно, эти два варианта аффективных расстройств имеют самостоятельный характер наследования. Дополнительно можно отметить, что у больных биполярным расстройством существует большая наследственная зависимость, чем у больных с униполярным расстройством [22, 23]. Таким образом, уровень заболеваемости среди родственников пробандов, страдающих биполярным расстройством в 4-10 раз выше, чем среди родственников пробандов с униполярным расстройством. Кроме того, у значительной части родственников пробандов с биполярным расстройством развивается униполярное расстройство, однако у родственников пробандов с униполярным расстройством развивается преимущественно тоже униполярное расстройство.

Вместе с биполярным расстройством могут сочетаться наследоваться следующие заболевания:

- Шизоаффективное расстройство.
- Циклотимическое расстройство личности.
- Гипомания (без депрессии).

Другой подход связан с изучением уровня концентрации лития в плазме крови и в эритроцитах. Механизм разнонаправленного транспорта ионов лития и натрия является функцией клеточной мембраны [24]. Нарушение этой функции является наследственным маркером вероятности развития биполярного расстрой-

ства [25]. При назначении препаратов лития уровень соотношения концентраций лития и натрия остается постоянным независимо от изменения клинической симптоматики и составляет 0,15-0,60 (в среднем 0,30) [26]. Существует свидетельство того, что у больных биполярным расстройством и их кровных родственников среднее значение этого соотношения выше, чем у больных другими психическими заболеваниями и у здоровых лиц [27, 28].

Весьма перспективными являются работы по изучению сцепленности генов. Однако до настоящего времени не установлены гены, отвечающие за наследование биполярного расстройства. Существуют указания на локализацию предполагаемых генов в X и 11 хромосомах, однако воспроизвести однократно полученные результаты в последующих работах по изучению сцепленности генов не удавалось [29-32]. Некоторые современные исследования показывают, что локусы в хромосомах 18, 21 и 3 могут быть связаны с наследственной предрасположенностью к биполярному расстройству [33-36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудно утверждать, что все рассмотренные факторы имеют отношение к терапевтической эффективности лития, но в основном его действие направлено на подавление процессов, которые

Таблица 10.1.
Конкордантность (+) и дискордантность (-) по аффективному расстройству среди близнецовых пар

Исследование	Монозиготные (+)	Монозиготные (-)	Дизиготные (+)	Дизиготные (-)
Luxenburg (1938)	2	1	0	13
Rosanoff и Essen-Moller	16	7	11	56
Slater и Kallman (1954)	2	6	0	3
Da Fonseca	4	4	7	23
Kringlen (1967)	25	2	13	42
АНепидр. (1974)	15	6	15	24
Bertelsen	2	4	0	20
Итого	5	10	0	34
	32	23	9	43
	103 (62%)	53 (38%)	55 (18%)	258 (82%)

Среднее квадратическое отклонение равно 98,7; $p < 0,0001$

Воспроизведено с разрешения по: Daw's JM, Noll KM, Sharma R. Differential diagnosis and treatment of mania. In: Swann AC, ed. Mania: new research treatment. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1986; 1-58.

модулируются с помощью нейротрансмиттеров и нейрорецепторов (как правило, норадренергических и серотонинергических). Непонятно только, каким образом лекарственные вещества влияют на функции нейротрансмиттеров, вызывая нормотимический эффект. Еще более сложно объяснить, каким образом одно и то же биохимическое действие некоторых препаратов (например, лития) влияет на прямо противоположные клинические состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders (a review of supporting evidence). *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-522.
2. Bunney WE Jr, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13: 483-494.
3. Pandey G, Davis JM. Treatment with antidepressants and down regulation of beta-adrenergic receptors. *Drug Dev Research* 1983; 3: 393-406.
4. Price LH, Charney DS, Delgado PL, Heninger GR. Lithium treatment and serotonergic function. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 13-19.
5. Hanin I, Mallinger AG, Kopp V, Hemmeltsohn JM, Neil JF. Mechanism of lithium-induced elevation in red blood cell choline content: an in vitro analysis. *Comm Psychopharmacol* 1980; 4: 345-355.
6. Janowsky D, El Yousef MK, Davis JM, et al. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 1972; 2(778): 632-635.
7. Manji HK, Potter WZ, Lenox RH. Signal transduction pathways: molecular targets for lithium's actions. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 531-543.
8. Dubovsky SL, Murphy J, Thomas M, Rademacher J. Abnormal intracellular calcium ion concentration in platelets and lymphocytes of bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 118-120.
9. Meltzer HL. Is there a specific membrane defect in bipolar disorders? *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1071-1074.
10. Jeste DV, Lohr JB, Goodwin FK. Neuroanatomical studies of major affective disorders. A review and suggestions for further research. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 444-459.
11. Swayze VW, Andreasen NC, Alliger RJ, et al. Structural brain abnormalities in bipolar affective disorder: ventricular enlargement and focal signal hyperintensities. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1054-1059.

12. Dupont RM, Jernigan TL, Butler N, Delis D, Hes-selink JR, Hundel W, Gillin C. Subcortical abnormalities detected in bipolar affective disorder using magnetic resonance imaging. Clinical and neuropsychological significance. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 55-59-
13. Silfverskiold P, Risberg J. Regional cerebral blood flow in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 253-259.
14. Post RN, Roy-Byrne PP, Uhde TW. Graphic representation of the life course of illness in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 844-848.
15. Post RM, Weiss SRB. Sensitization, kindling, and anticonvulsants in mania. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (Suppl 12): 23-30.
16. Goodwin FK, Jamison KR. **Manic Depressive Illness**, New York: Oxford University Press 1990.
17. Whybrow PC, Prange AJ. A hypothesis of thyroid- α catecholamine-receptor interaction: its relevance to affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 106-113.
18. Joffe RT, Roy-Byrne PP, Udhe TW, et al. Thyroid function and affective illness: a reappraisal. *Biol Psychiatry* 1984; 19:1685-1691.
19. Dinan TG, Yatham LM, O'Keane V, Barry S. Blunting of noradrenergic-stimulated growth hormone release in mania. *Am J Psychiatry* 1991; 148:936-938.
20. Kronfol Z, House DJ. Immune function in mania. *Biol Psychiatry* 1988; 24: 341-343.
21. Davis JM, Noll KM, Sharma R. Differential diagnosis and treatment of mania. In: Swann AC, ed. *Mania: new research and treatment*. Washington, **DC: American Psychiatric Press, 1986:1-58.**
22. **Mendlewicz J, Fieve RR, Rainer JD, et al. Manic-depressive illness: a comparative study of patients with and without a family history. *Br J Psychiatry* 1972; 120: 523-530.**
23. Mendlewicz J, Rainer JD. Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature* 1977; 268: 327-329.
24. Dorus E, Paney GN, Davis JM. Genetic determinant of lithium ion distribution. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32:1097-1102.
25. Dorus E, Pandey GN, Shaughnessy R, et al. Lithium abnormality across red cell membrane: a cell membrane abnormality in 35. manic-depressive illness. *Science* 1979; 205: 932-934.
26. Carver DL, Hitzemann R, Hirschowitz J. Lithium ratio in vitro. *Arch Gen Psychiatry* 36. 1984; 41: 497-505.

27. Dorus E, Cox NJ, Gibbons RD, et al. Lithium ion transport and affective disorders within families of bipolar patients. Arch Gen Psychiatry 1983; 40: 545-552.
28. Gibbons RD, Dorus E, Ostrow DG, et al. Mixture distributions in psychiatric research. Biol Psychiatry 1984; 19:935-961.
29. Risch N, Baron M. X-linkage and genetic heterogeneity in bipolar-related major affective illness: reanalysis of linkage data. Ann Hum Genet 1982; 46:153-166.
30. Baron M, Risch N, Hamburger R, et al. Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective disorders. Nature 1987; 326: 289-292.
31. Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland JA, et al. Reevaluation of the linkage relationship between chromosome 1p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. Nature 1989; 342: 238-242.
32. Turner WJ, King S. Two genetically distinct forms of bipolar affective disorder. Biol Psychiatry 1981; 16:417-439.
33. Berretini W. Diagnostic and genetic issues of depression and bipolar illness. Pharma-cotherapy 1995; 15 (6): 695-755.
34. de Bruyn A, Souesy D, Mendelbaum K, et al. Linkage analysis of families with bipolar illness and chromosome 18 markers. Biol Psych 1996; 39:679-688.
35. Vallada H, Craddock N, Vasques L, et al. Linkage studies in bipolar affective disorder with markers on chromosome 21. J Affective Disord 1996; 41:217-221.
36. Berrettini WH, Ferraro TN, Goldin LR, et al. A linkage study of bipolar illness. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 27-35.

Лечение острого маниакального эпизода

Биполярное расстройство, в частности острое маниакальное состояние, является одним из наиболее тяжелых болезненных состояний и представляет даже для наиболее опытных врачей сложную диагностическую и терапевтическую задачу. В США около 3 млн людей наблюдаются врачами по поводу этого заболевания, однако считается, что еще несколько миллионов людей, страдающих этим заболеванием, либо не обращаются (или не направляются) к специалистам, либо лечатся неадекватно и неэффективно.

Это заболевание характеризуется рекуррентным течением и периодическим возникновением рецидивов. Так, в течение первого года после перенесенного эпизода болезни у половины больных возникает повторный приступ мании, гипомании или депрессии [1]. Факторами, связанными с повышенным риском возникновения повторного приступа, являются:

- Число перенесенных приступов болезни.
- Особенности клинического состояния (например, смешанное состояние).

- Сопутствующие личностные расстройства (например, пограничные, нарцисстические и истероидные личностные нарушения).
- Токсикоманическая или алкогольная зависимость.

Мы сосредоточиваемся в основном на обосновании фармакологических и биологических способов лечения этого заболевания, однако, придерживаемся мнения, что без использования хорошо продуманных социально-психологических реабилитационных мероприятий окончательные результаты лечения оказываются ниже ожидаемых. Таким образом, оптимальная схема лечения предполагает использование следующих видов терапии:

- Основных препаратов стабилизаторов настроения (литий, дивалпроэкс натрия, карбамазепин); антипсихотических препаратов; анксиолитических препаратов; антидепрессантов.
- Различных комбинаций лекарственных препаратов.
- Электросудорожной терапии.

- Интенсивных *социально-психологических терапевтических* мероприятий (например, семейная терапия; групповая терапия; когнитивно-поведенческая терапия; различные реабилитационные программы).

Так же, как и в случае наблюдаемого сейчас прогресса в области разработки новых антидепрессантов и антипсихотических препаратов, фармакотерапия биполярного расстройства находится на этапе грандиозных изменений. Данные об эффективности стабилизаторов настроения при лечении биполярного расстройства касаются следующих аспектов:

- Терапия *острого состояния* (обострения).
- Предотвращение *обострения* в процессе терапии текущего эпизода болезни.
- Предотвращение *будущих приступов* болезни.

Мы предлагаем обзор существующей литературы по неотложной, поддерживающей и профилактической терапии, акцентируя внимание на результатах контролируемых исследований, сравнивающих рассматриваемые терапевтические средства с плацебо или стандартными способами лечения. В тех случаях, когда это возможно, результаты обобщаются с использованием мета-анализа (см. гл. 2).

ОСНОВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СТАБИЛИЗАТОРЫ НАСТРОЕНИЯ

Литий

Показания и противопоказания

В течение более чем 25 лет литий был стандартным лекарственным препаратом в терапии биполярного расстройства прежде всего благодаря большому числу накопленных данных о его эффективности при поддерживающем и профилактическом лечении. Это является важнейшим соображением с учетом рекуррентной природы рассматриваемого заболевания. Таким образом, врач, выбирая схему активной терапии, должен представлять, что большинство больных нуждается в достаточно продолжительном последующем приеме поддерживающей терапии.

В течение депрессивной фазы больные часто нуждаются в дополнительном назначении 15[^],

антидепрессивных препаратов. Это может усложнять процесс лечения, поскольку существует вероятность развития у больного противоположной, маниакальной фазы, частой смены фаз или терапевтической резистентности в рамках текущей фазы болезни [2, 3].

Эффективность лития была установлена в пределах терапевтического диапазона уровня концентрации препарата в крови (как в смысле оптимальной терапевтической реакции, так и минимальных побочных явлений и токсических осложнений). Оптимизм по поводу терапевтического действия лития несколько угас в связи с тем, что у значительной части больных терапевтическая реакция на него или отсутствует, или недостаточна, а также могут наблюдаться явления непереносимости побочных свойств препарата. В этом контексте и с учетом тревожно высокого уровня суицидов среди нелеченных или недостаточно леченных больных биполярным расстройством возникает потребность в других эффективных терапевтических средствах. **И наконец, литий обладает слишком узким терапевтическим индексом и многочисленными побочными свойствами, которые ограничивают возможности его широкого применения, особенно при длительной поддерживающей терапии.** Действительно, 75% больных, принимающих это средство, испытывают побочные явления со стороны почек, желудочно-кишечной системы, тиреоидной системы и/или нервной системы [4].

Литий может также использоваться при лечении больных в депрессивной фазе биполярного расстройства как в виде монотерапии, так и в виде дополнения к применяемым антидепрессивным препаратам. Также его можно использовать при лечении терапевтически резидентных больных с маниакальным состоянием в комбинации с дивалпроэксом натрия или карбамазепином (см. гл. 7).

Эффективность

Литий в сравнении с плацебо

Schou (1954) в своей работе, ставшей уже классической, описывал течение болезни у нескольких больных биполярным расстройством и показал, что назначение лития вызывает фор-

мирование ремиссии, резко меняя течение болезни [5]. Работа эта не носила систематического характера, хотя несколько больным и назначалось плацебо, поэтому мы не можем ее **включить в наш мета-анализ**. Bunney, Goodwill, Davis и Fawcett (1968) сообщили о случае **лечения** больного литием и плацебо, согласно лон-гитудинальной методике исследования типа А-В-А. При этом у больного при первоначальном назначении плацебо терапевтическая реакция не наблюдалась, затем при переключении на литий его состояние существенно улучшилось, а после отмены лития у него возникли признаки обострения [6]. Они также описали случай другого больного, у которого не возникало терапевтической реакции при продолжительном вводимом 10-дневном периоде назначения плацебо, затем проявилась положительная реакция на назначение лития и повторное обострение после прекращения его назначения. В последующем Goodwill и др. (1969) дополнительно описали еще два клинических случая с определенной терапевтической реакцией на литий, четыре случая с вероятной реакцией на литий, один — с сомнительной реакцией и три случая, в которых наблюдалось ухудшение симптоматики при применении лития. Однако в этом исследовании не проводилось сопоставление с контрольной группой [7]. Эти клинические сообщения говорили в пользу терапевтической эффективности препаратов лития.

Опубликованные данные включают материалы исследования 107 больных с использованием двойного слепого метода и рандомизированного распределения назначений. Согласно результатам этих исследований, эффективность лития в лечении больных в период маниакального приступа была выше эффективности плацебо [8-10] (табл. 10.2).

Maggs (1963) провел двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование терапевтического применения лития без сопутствующих назначений [8]. Он подтвердил преимущество лития в сравнении с плацебо, однако истинное различие между лекарственным препаратом и плацебо им было показано неправильно, так, при подсчете он не учитывал тех больных, которые прервали прием плацебо в процессе исследования. Stokes (1971) также провел 10-дневное с плацебо контролем двойное слепое рандомизированное исследование применения лития с использованием незначительных дополнительных дозировок антипсихотических препаратов. Он переключал каждые 10 дней больных, не реагирующих на назначения, с активных лекарственных препаратов на плацебо и наоборот (не более 4 переключений). Он также пришел к выводу о преимуществе лития по отношению к плацебо [9]. 10-дневный период, возможно, недостаточен для получения полной реакции на терапию литием. В 1976 г. Stokes использовал такую же перекрестную методику исследования, но уже с назначением высоких и низких дозировок лития [10]. Обобщая данные двух своих исследований, он смог продемонстрировать взаимоотношение между качеством формирования ремиссии и терапевтической реакцией на определенную дозировку препарата (и достигнутый уровень концентрации в крови). Совсем недавно Bowden и коллеги в рамках мультицентрового исследования дивалпроэкса натрия провели сравнение лития и плацебо. Они значительно увеличили число больных с обязательным контролем (110 больных: 74 — плацебо, 36 — литий) [11]. Значительным улучшением считалось редуцирование признаков маниакального состояния на 50% по шкале Признаков аффективных рас-

Таблица 10.2.

Эффективность лития в сравнении с плацебо: лечение острого маниакального состояния

Число больных	Число больных, проявивших терапевтическую реакцию на литий, %	Число больных, проявивших терапевтическую реакцию на плацебо, %	Различие, %	Среднее квадратическое отклонение	Значение <i>p</i>
107	54	31	23	6,0	0,01

стройств и шизофрении (динамика) (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia -Change — SADS-C). В группе больных, принимавших литий, эти изменения составили 49%, в группе плацебо - 25% ($p < 0,025$).

Литий в сравнении

с антипсихотическими препаратами

До появления лития антипсихотические препараты были средствами первого выбора при лечении острого маниакального состояния. Клинический опыт свидетельствует, что в некоторых случаях эти препараты являются единственным эффективным средством терапии (например, назначение депо препаратов в случае лечения больных, несоблюдающих терапевтический режим). Наш мета-анализ пяти методически четко спланированных исследований, сравнивающих монотерапию нейролептиками с монотерапией литием при лечении острого маниакального состояния, показал более высокую терапевтическую эффективность лития, однако и при использовании нейролептиков положительная реакция возникала у более чем 50% больных [4, 12-16]. Позже Rifkin с сотрудниками сравнивали эффективность использования галоперидола в трех различных дозировках при лечении 47 больных с острыми маниакальными состояниями в виде монотерапии на протяжении шести недель [17]. Положительная терапевтическая реакция возникла у 72% больных (при подсчете не учитывались больные, прекратившие прием препарата до окончания исследования). Применявшиеся суточные дозировки галоперидола в 10, 30 и 80 мг были одинаково эффективны. **Последнее особенно примечательно и соответствует современным данным о том, что низкие дозировки галоперидола при лечении больных шизофренией и шизоаффективным расстройством столь же эффективны, как и средние или высокие дозировки [18].**

Сравнение результатов лечения острого маниакального состояния литием и антипсихотическими препаратами проводилось достаточно систематически. Многие считают, что литий вызывает более качественную терапевтическую реакцию. Однако подобное мнение трудно про-

верить с помощью контролируемых испытаний. Один из больных, сравнивая действие препаратов, предложил аналогию с неуправляемым двигателем автомобиля, когда резкий удар по тормозам напоминает действие галоперидола, а настройка карбюратора — действие лития [19]. Литий имеет достаточно узкий круг показаний и предназначен в первую очередь для лечения больных с биполярным расстройством, являясь мало эффективным при лечении больных шизофренией, особенно с хроническим вариантом течения. Учитывая этот узкий круг показаний, включение больных шизофренией и шизоаффективной патологией в исследования по сравнению эффективности лития с антипсихотическими препаратами создает методическую ошибку, которая приводит к отрицательным результатам в отношении лития. Кроме того, действие антипсихотических препаратов проявляется раньше, и поэтому методики исследований, которые предполагают возможность раннего прекращения больным приема препаратов, будут ошибочно недооценивать относительную эффективность лития.

Контролируемые испытания: В табл. 10.3 обобщены результаты четырех из пяти методически четко спланированных исследований, сравнивающих терапевтическую эффективность лития и антипсихотических препаратов при лечении больных с классическим маниакальным состоянием. **Каждое исследование проводилось с использованием двойного слепого метода и с хорошо продуманным подбором контрольной группы. Результаты всех исследований продемонстрировали преимущество лития по отношению к антипсихотическим препаратам, а мета-анализ показал, что это различие имело высокую статистическую значимость.**

Platman (1970) сравнивал динамику состояния 13 больных, принимавших литий, и 10 больных, принимавших хлорпромазин. Общая эффективность лития была выше, однако различия по показателям отдельных шкал не имели статистической значимости [20]. Общее состояние больных, принимавших литий, было значительно лучше, чем состояние больных, принимавших хлорпромазин, поскольку первые в

Таблица 10.3.

Эффективность лития в сравнении с антипсихотическими препаратами: лечение острого маниакального состояния

Число больных, Исследование литий	Число больных, проявивших реакцию на литий	Число больных, проявивших реакцию на антипсихотический препарат	Число больных, не проявивших реакцию на антипсихотический препарат
Johnson и др. (1968, 1971)	16	2	8
Spring и др.	8	1	3
Takahashi и Shopsin и др.	33	4	24
Итого	64 (89%)	10 (11%)	38 (54%)
			33 (46%)

Среднее квадратическое отклонение равно 13,1; $p < 0,0003$

Адаптировано по: Janicak PG, Newman RH, Davis JM. *Advances in the treatment of mania and related disorders: a reappraisal. Psychiatr Ann 1992; 22 (2): 94.*

большинстве случаев были выписаны из стационара без каких-либо дополнительных терапевтических рекомендаций, а все больные в последней группе нуждались в дополнительных назначениях. Мы не можем включить его работу в наш мета-анализ, так как в ней приведены данные по каждому больному, однако результаты этого исследования соответствуют результатам работ, представленных в табл. 10.3. В целом результаты этих исследований, в связи с незначительностью выборок больных должны интерпретироваться с осторожностью.

Prien и др. (1972) изучали 255 больных с диагнозом маниакального состояния в рамках биполярного или шизоаффективного расстройства. Этим больным назначался литий или хлорпромазин [23]. Они подразделяли больных по признаку ажитации на две категории — с высокой и умеренной ее степенью. Оценка проводилась с использованием Мультидименсиональной психиатрической шкалы для стационарных больных (Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale — IMPS), где ажитация описывается в таких терминах, как "проявление повышенной активности, неустойчивости и двигательное ускорение". Использовалась также BPRS для установления исходного уровня таких показателей, как возбуждение, способность к общению, переоценка собственной личности, манерность, состояние внутреннего напряжения и интеллектуальная дезорганизация. Больные были распределены на 4 группы: с выраженными явлениями психомоторной активности, принимающие литий (1-я) или хлорпромазин (2-я) и с умерен-

ными явлениями психомоторной активности, принимающие литий (3-я) или хлорпромазин (4-я). После того как 22% больных, принимавших литий, и 14%, принимавших хлорпромазин, прервали лечение, в каждой из четырех исследуемых групп осталось приблизительно по 60 больных. Ковариантный анализ показал, что сравнительные результаты лечения литием или хлорпромазином больных, принимавших препараты до конца исследования, существенно не различались. Однако эффективность хлорпромазина была выше, чем эффективность лития в группах больных с выраженными явлениями психомоторной активности по таким показателям, как интеллектуальная дезорганизация, психотичность, переоценка собственной личности и чувство подозрительности. В группах больных с умеренными явлениями психомоторной активности значительных различий в эффективности обоих препаратов не наблюдалось. При включении в анализ больных шизоаффективной патологией и тех больных с явлениями психомоторного возбуждения, которые принимали литий недостаточное время, хлорпромазин в целом оказывался более эффективным в сравнении с литием.

Garfinkel и др. (1980) сравнивали эффективность галоперидола, лития и их комбинации в лечении маниакального состояния, однако в своем сообщении они не представили данных по каждому больному [22]. Первоначально в каждой группе было по 7 больных. К 15-му дню исследования трое больных, принимавших литий, 2 — галоперидол и 1 — их комбинацию,

прервали лечение. У двоих больных в группе, принимавшей галоперидол, улучшение состояния незначительно превосходило таковое у больных, принимавших литий. Однако с учетом незначительности оставшейся выборки больных, мы предполагаем, что они относились к категории больных с выраженным психомоторным возбуждением, поэтому не могли продолжить время находится исключительно на назначениях препаратов лития.

Braden и др. (1982) проводили аналогичное исследование в основном среди больных шизофренией и шизоаффективной патологией, но в выборку были включены также больные с истинной аффективной патологией (состояние 21% больных соответствовало критериям Feigh-пег для аффективных расстройств) [23]. В группе из 43 больных, принимавших литий, лечение было прервано у 15 человек, в связи с тем что либо их состояние оставалось без изменений или ухудшалось, либо не существовало возможности контролировать прием препарата. Для сравнения: только один из 35 больных, принимавших хлорпромазин, прервал лечение. Применение хлорпромазина приводило к лучшим результатам лечения у больных с выраженными явлениями психомоторной активности по сравнению с литием, в то время как эффективность обоих препаратов была сопоставима у больных с умеренными явлениями психомоторной активности. Так же, как и в исследовании Prien и др., низкие результаты применения лития у больных с выраженными явлениями психомоторной активности, возможно, были артефактом, связанным с методикой исследования, согласно которой в анализируемые данные включались больные с признаками шизофрении, а также больные, прервавшие лечение, у которых продолжительность приема препарата была недостаточной для проявления эффекта.

Cookson и др. (1981) в своем рандомизированном исследовании показали, что 10 из 12 больных в маниакальном состоянии проявили положительную терапевтическую реакцию на пимозид и 11 из 12 больных — на хлорпромазин [24]. Это соответствует наблюдениям Post и др. (1980), которые продемонстрировали, что время появления признаков улучшения клини-

ческого состояния одинаково при приеме пимозид (n = 8), лития (n = 8) и фенотиазинов (n = 9) [25]. Поскольку пимозид является более специфичным D₂ антагонистом, чем хлорпромазин, то эти результаты свидетельствуют о преимуществах при лечении маниакального состояния препаратов блокаторов D₂ рецепторов.

Johnstone и др. (1988) провели рандомизированное исследование с использованием двойного слепого метода, в ходе которого сравнивали эффективность пимозид, лития, их комбинации и плацебо. В выборку вошли 120 больных с различными психопатологическими состояниями (психотическая мания, психотическая депрессия, шизоаффективное расстройство, шизофреноподобное расстройство, шизофрения и др.) [26]. Больные были распределены на три группы по признаку повышенного настроения, депрессивного настроения или не имеющие аффективных изменений. Пимозид оказывал выраженное действие на продуктивную симптоматику у больных во всех группах, тогда как литий проявлял незначительное положительное действие у аффективных больных с повышенным настроением. Однако диагностическая гетерогенность выборки больных в этом исследовании несколько умеряет значимость полученных результатов.

Таким образом, в то время как достаточно продолжительная терапия литием остается средством выбора при лечении типичных маниакальных состояний, использование антипсихотических препаратов (особенно новых поколений) обладает преимуществом при лечении таких состояний, как шизоаффективное расстройство. В этой ситуации необходимо иметь в виду более быстрое проявление действия и более широкий спектр показаний для назначения антипсихотических препаратов.

Особенности назначения препаратов лития

Назначению лития предшествует стандартная процедура обследования больного. В табл. 10.4 приведен список рекомендуемых лабораторных исследований для оценки общего соматического состояния и, в частности, деятельности почек, щитовидной железы, системы кро-

Таблица 10.4.**Лабораторные исследования при проведении терапии литием**

До начала лечения

Исследование почечной функции

Общий скрининг — содержание креатинина в плазме крови; общий анализ мочи; концентрация азота мочевины крови При необходимости дальнейших исследований: Суточный объем мочи

Исследование клиренса креатинина Исследование функции почечной концентрации

Исследование тиреоидной функции

Исследование T₃, T₄ и тиреотропного гормона

Кардиологические исследования

ЭКГ (у больных пожилого возраста и с высоким риском заболеваний сердечно-сосудистой системы) Общие исследования (при наличии показаний)

Анализ крови с развернутой формулой форменных элементов

Содержание электролитов плазмы крови Биохимический анализ крови

При проведении поддерживающей терапии литием Исследование почечной функции

Анализ мочи; концентрация азота мочевины крови (каждые 6-12 месяцев) Содержание креатинина в плазме крови

(каждые 6-12 месяцев при наличии клинических показаний) Исследование функции почечной концентрации (при

наличии клинических показаний) Исследование тиреоидной функции

Исследование функции тиреотропного гормона (каждые 6-12 месяцев)

При обнаружении повышенного содержания тиреотропного гормона и/или клинических симптомов

его повышенной активности повторяется полностью вся батарея тестов

ветворения и сердца. Говоря отдельно о функции щитовидной железы и почек при назначении поддерживающей и профилактической терапии литием, необходимо проводить повторные исследования состояния этих систем.

Период полувыведения лития составляет приблизительно 24 ч, и для достижения состояния устойчивой концентрации необходимо около 4-5 периодов полувыведения. Соответственно, анализ крови для определения концентрации препарата должен браться каждые 5 дней до достижения адекватной терапевтической концентрации или до того момента, когда появившееся побочное действие препарата препятствует дальнейшему наращиванию концентрации. Известны попытки выработать формулу определения индивидуальной дозировки для быстрого получения оптимальной терапевтической концентрации препарата в крови, однако они не получили широкого распространения [27, 28]. Преждевременное начало лекарственного мониторинга может привести к чрезмерному повышению дозировки, однако в случае повышенной чувствительности к литию или при

появлении нежелательных реакций требуется более частое определение достигнутой концентрации препарата. Мы считаем уровень концентрации препарата в крови в 0,8-1,2 мэкв/л терапевтически оптимальным. У некоторых больных без признаков терапевтической реакции уровень концентрации препарата можно незначительно повысить (например, до 1,3-1,5 мэкв/л). И наоборот, у незначительной части больных с явлениями непереносимости препарата уровень концентрации может быть понижен до 0,3-0,4 мэкв/л и оставаться при этом терапевтически эффективным. Забор крови для определения концентрации препарата должен проводиться спустя 12 ч после приема последней дозы. В этом случае определяется концентрация в нижней точке суточного ее колебания при курсовом лечении. Известны предложения измерять концентрацию лития в слюне или в эритроцитах, однако эти методики не нашли широкого распространения. Обычной начальной дозировкой лития является 300 мг два или три раза в день. Суточная дозировка может колебаться от 300 мг/сут до 3000 мг/сут при средних значениях в 900-

1800 мг/сут. Важными факторами в установлении наилучшей индивидуальной дозировки являются возраст больного, его общее соматическое состояние и особенности почечной функции. **Первоначальные схемы назначения лития предполагали трех-четырёхкратный прием препарата в течение дня, однако последние данные свидетельствуют, что одно-двукратный прием не снижает эффективности препарата и при этом может уменьшить некоторые побочные явления, повысить готовность больного соблюдать терапевтический режим.**

Литий выпускается в форме *лития карбоната*, в *ретардированной форме* и в жидкой форме *лития цитрата*. Ретардированная форма (с замедленным высвобождением) предполагает более постепенную абсорбцию препарата, что отражается в более плавной кривой нарастания концентрации. Действие лития проявляется достаточно поздно, спустя несколько недель после начала приема, а иногда оптимальная клиническая реакция возникает значительно позже. Таким образом, очень важно предотвратить преждевременную отмену препарата у тех больных, у которых эта реакция имеет более отсроченный характер.

Всегда, когда для этого есть возможность, мы предпочитаем проводить лечение стабилизаторами настроения (литием, дивалпроэксом) в виде монотерапии, так как это предполагает специфичность их действия при биполярном расстройстве и предупреждает развитие нежелательных побочных явлений. Это в первую очередь касается эпизодов маниакального состояния умеренной или средней степени тяжести. Также можно указать, что если у больного проявилась положительная реакция на монотерапию этими препаратами, то это в свою очередь говорит о том, что препарат будет эффективен и в качестве средства поддерживающей и профилактической терапии.

Назначение лития в сочетании с другими психотропными препаратами

С позиций методологии клинических испытаний сочетанные медикаментозные назначения

ставят исследователя перед дилеммой сложной интерпретации полученных результатов. Необходимость в дополнительных неотложных медикаментозных назначениях возникает в связи с относительно медленным развитием действия лития дивалпроэкса и карбамазепина. Более того, если скоромощные лекарственные средства не назначаются, то это приводит к осложняющим исследование самопроизвольным прекращением приема экспериментального препарата прежде, чем проявится его действие. Возможным рациональным компромиссом является использование небольшого количества бензодиазепинов, таких как лоразепам, только в случае крайней необходимости и в течение не более одной недели в рамках активных испытаний. Это позволит уменьшить число больных, у которых длительное время не возникает терапевтическая реакция и которые составляют значительную часть тех, кто прерывает лечение на ранних этапах исследования. При испытаниях длительностью в несколько недель первичный эффект лоразепама нивелируется к концу срока исследования.

В целом ряде исследований проводилось изучение эффективности комбинированных назначений лития с другими препаратами, такими как антипсихотические препараты, противосудорожные средства (ДВПК, КБЗ), блокаторы кальциевых каналов (верапамил), бензодиазепины (лоразепам). В целом у больных с частичной терапевтической реакцией эти дополнительные назначения оказывали положительное действие и хорошо переносились.

Литий в сочетании с антипсихотическими препаратами

Многие больные отличаются взрывчатой, враждебной и ажитированным поведением, поэтому длительное ожидание — от нескольких дней до нескольких недель — признаков подавления симптомов приступа болезни невозможно. Таким образом, часто возникает необходимость в антипсихотических препаратах как в виде монотерапии, так и в качестве дополнительных назначений на ранних этапах лечения, в особенности при обострениях средней и тяжелой степени выраженности, которые часто сопро-

воздаются психотическими симптомами. В результате антипсихотические препараты являются наиболее часто используемыми средствами дополнительной медикаментозной терапии, потому что более чем у половины больных с острыми приступами в рамках биполярного расстройства наблюдается психотическая симптоматика. Также многим больным необходимо назначение антипсихотических средств в качестве поддерживающей терапии для предотвращения частых обострений. Антипсихотические препараты обычно назначают на первых этапах лечения литием. Их действие проявляется достаточно быстро, и их назначения постепенно отменяются по мере достижения выраженного эффекта лития.

К сожалению, маниакальным больным часто назначают более высокие дозировки антипсихотических препаратов, чем это необходимо, принимая импульсивность таких больных за признак острого рецидива. Baldessarini и др. (1984) провели эпидемиологическое исследование на территории Бостона и показали, что схемы лечения нейролептиками с высокой потенцией (галоперидол, флуфеназин) включают дозировки препаратов в 3-5 раз выше, чем дозировки назначаемых низкопотенцированных нейролептиков (хлорпромазин, тиоридазин) в пересчете на эквивалентные дозировки хлорпромазина [29]. Такая тактика наблюдалась в отношении больных с различными диагностическими категориями, в том числе и больных с аффективными расстройствами. Авторы предположили, что отличия в профиле побочных свойств (часто воспринимаемые как более благоприятные) высокопотенцированных нейролептических средств способствуют более интенсивному наращиванию дозировок в целях подавления выраженных острых психотических обострений.

Исследуя этот вопрос, Janicak и др. (1988) провели 2-недельное испытание комбинации лития с хлорпромазином или с тиаотиксеном (при рандомизированном назначении) в лечении госпитализированных больных с острым маниакальным состоянием [30]. Авторы исходили из того, что доза в 5 мг тиаотиксена являлась эквивалентной 100 мг хлорпромазина (т. е. со-

отношение 1:20). Дозировки антипсихотических препаратов наращивались каждые два часа в дневное время. Пределом наращивания служило появление ожидаемой терапевтической реакции и возникновение побочного действия препаратов. Целью подобной тактики назначений была оценка сравнительной эффективности, профиля побочных эффектов и оптимальной дозировки каждого из антипсихотических препаратов. По нашим представлениям, основанным на опубликованных сообщениях, эффективная дозировка должна была составить 300-800 мг для хлорпромазина и соответствующее количество для тиаотиксена, согласно избранному биозквиваленту. К концу 2-недельного клинического испытания средняя дозировка в группе больных, принимавших тиаотиксен, составила 36 мг/сут, а в группе, где назначался хлорпромазин, — 480 мг/сут (т. е. соотношение 1:13). Эти дозы соответствовали нижней и средней части кривой соотношения дозировки и терапевтической реакции. Общее улучшение у всех больных, вошедших в исследование, при сравнении исходного состояния с состоянием на 14-й день исследования, было статистически значимым. Клиническая реакция в обеих группах больных была одинаковой. И наконец поскольку использовались достаточно низкие дозировки препаратов, возникшие побочные явления были достаточно типичными для этих препаратов (несколько большая частота экстрапирамидных симптомов для тиаотиксена и большая частота проявлений седации и гипотонии для хлорпромазина) и позволяли подобрать оптимальный и вполне переносимый режим назначений (рис. 10.1).

Уровень концентрации лития в крови (приблизительно 1 мэкв/л) к концу первой недели исследования являлся вполне терапевтически адекватными и был одинаковым в обеих группах. Никакие другие сопутствующие назначения не использовались.

Мы пришли к заключению, что использование относительно низких или средних дозировок как высоко-, так и низкопотенцированных антипсихотических препаратов было вполне достаточным для купирования острого маниакального со-

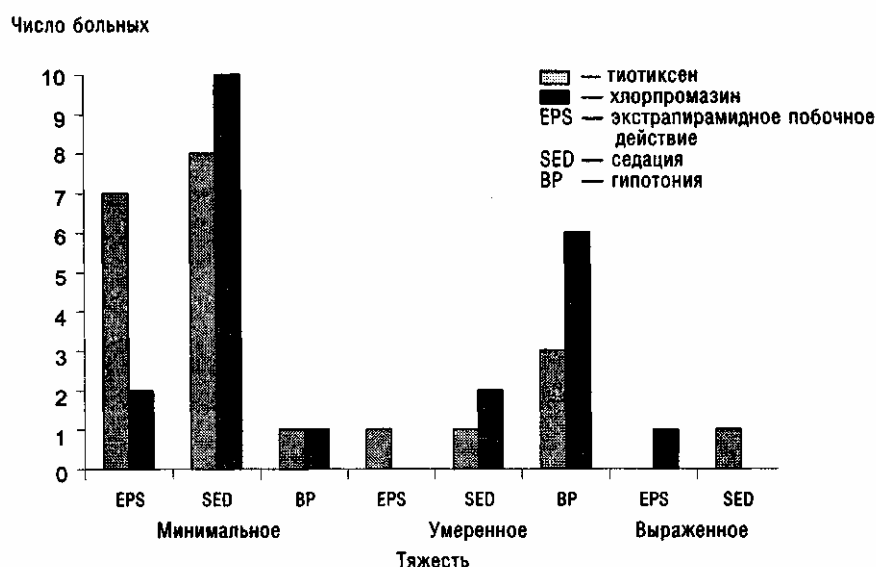


Рис. 10.1. Сравнение профилей побочного действия тиотиксена и хлорпромазина

стояния с психотическими включениями, а возникающие побочные явления достаточно легко переносились больными.

Применение новых атипичных антипсихотических препаратов в лечении маниакального состояния в качестве как основного, так и дополнительного терапевтического средства в достаточной степени еще не изучалось. Известны сообщения о том, что клозапин и рисперидон обладают тимолептическими свойствами [31-33]. Если эти наблюдения подтвердятся в ходе контролируемых клинических испытаний, то такие препараты, как клозапин, рисперидон, оланзапин и сертиндол, могут играть важную и, возможно, уникальную роль в терапии резистентных аффективных состояний.

Например, McElroy и ее сотрудники наблюдали за терапевтической реакцией 85 больных, в том числе и 14 больных с биполярным расстройством с психотическими включениями, принимавших на протяжении шести недель клозапин [34]. Частота положительной терапевтической реакции у больных шизоаффективными расстройствами (как биполярного, так и депрессивного типа) и биполярным расстройством с психотическими включениями была выдающейся (почти в 90% случаев) и существен-

но выше, чем у больных с истинной шизофренией (46%). В одном из последних сообщений указывается, что сочетанное назначение клозапина и вальпроатов является очень эффективным и хорошо переносится большинством больных [35]. Мы не рекомендуем применять сочетанное назначение клозапина и КБЗ из-за возможного риска воздействия на костный мозг. Мы также избежали бы применения клозапина в сочетании с бензодиазепинами в связи с опубликованными сообщениями о том, что такая комбинация может вызвать респираторные осложнения [36].

Литий в сочетании с бензодиазепинами

К сожалению, недавний ретроспективный обзор клинических данных свидетельствует, что значительное число больных с маниакальным состоянием после выписки из стационара продолжают получать антипсихотические препараты на протяжении не менее шести месяцев [37]. Авторы этого обзора приходят к выводу, что дополнительные к литию назначения антипсихотических препаратов должны как можно чаще пересматриваться и по возможности отменяться как можно раньше. В этом контексте проявился интерес к дополнительному назначению анксиолити-

ческих препаратов в лечении больных с острым маниакальным состоянием как способу, позволяющему избежать дополнительного назначения антипсихотических препаратов или, по крайней мере, уменьшить их дозировки [38]. Сообщения на эту тему единичны и касаются в основном работ с применением лоразепама, в которых эта проблема рассматривается параллельно с лечением больных психотическими состояниями (см. разд. "Лечение острых психотических состояний" гл. 5). Однако в последнее время на эту тему было опубликовано несколько сообщений об испытаниях с поставленным контролем. Наиболее часто в процессе этих исследований применялись *лоразепам* и *клоназепам* в связи с быстрым проявлением и продолжительностью их действия. Кроме того, лоразепам, в отличие от других бензодиазепинов, может назначаться в/м, что обеспечивает адекватную абсорбцию препарата. Изучалось также применение *альпразолама* и *дiazепама*.

Главным преимуществом этой схемы лечения является купирование некоторых вторичных признаков обострения (например, бессонницы, ажитации, панического состояния и других общих проявлений тревоги), которые не всегда поддаются действию лития или антипсихотических препаратов. При этом в одних ситуациях можно избежать назначения антипсихотических препаратов, а в других — свести их к минимуму, предотвращая, таким образом, вероятность проявления побочного действия.

Относительные противопоказания для применения бензодиазепинов касаются больных, у которых в истории болезни имеются следующие указания:

- *Злоупотребление алкоголем или другими психоактивными веществами* и явления сформировавшейся зависимости.
- *Парадоксальная реакция* на бензодиазепины (например, явления расторможенного поведения).
- *Повышенная чувствительность* к этому классу препаратов.
- *Закрываются глаукома.*
- *Беременность.*

Лоразепам: Lenox и др. (1992) при исследовании 20 больных в остром маниакальным

состоянии показали, что лоразепам и галоперидол, назначаемые в качестве дополнительных к литию медикаментозных средств, обладают сопоставимой эффективностью [39]. Любопытно, что в одной публикации сообщают о преимуществе лоразепама в сравнении с клоназепамом в средних дозировках 12-13 мг/сут [40].

Клоназепам: Клоназепам в основном предназначен для терапии малых припадков и эквивалентов, миоклонических и акинетических судорожных проявлений.

Он также широко применяется в психиатрической практике, в том числе и при лечении острых маниакальных состояний или других психотических состояний с явлениями возбуждения, обычно в комбинации с литием или антипсихотическими препаратами. Данные о терапевтической эффективности комбинации лития и клоназепама при лечении острого маниакального состояния основаны на работе Chouinard и сотр. (1987), которые сравнивали эту комбинацию с плацебо и стандартными способами лечения данного состояния [41].

Обычные дозировки клоназепама составляют от 2 до 16 мг/сут, назначаемые в связи с длительным периодом полувыведения 1 или 2 раза в день. Основным преимуществом этого противосудорожного средства является незначительное число побочных свойств и отсутствие необходимости проводить лекарственный мониторинг, как в случае с КБЗ или ДВПК. Клоназепам нельзя отнести к истинным антиманиакальным средствам. Его применение скорее целесообразно в комбинации с литием или КБЗ, что уменьшает потребность в антипсихотических препаратах. В этом смысле его необходимо рассматривать как "корректор поведения", а не как "стабилизатор настроения".

Литий с добавкой тиреоидных гормонов

У больных биполярным расстройством с явлениями терапевтической резистентности и быстрой сменой фаз часто наблюдается тиреоидная дисфункция. В этом контексте в нескольких публикациях сообщалось о благоприятном клиническом эффекте при назначении подобным больным высоких доз тиреоидного гормона левотироксина натрия (T_4) [42-44]. Kusalic

(1992) обнаружил у 6 из 10 больных с быстрой сменой фаз явления гипотиреозидизма (на основании результатов теста на стимуляцию тиреотропин-рилизинг гормона) [45]. После добавления к проводимой терапии тироксина среднее число аффективных приступов в течение года уменьшилось на 75% (с 9,7 до 2,2).

Bauer и др. в открытом клиническом испытании дополнительно к установившейся схеме лечения назначали 11 больным с быстрой сменой фаз высокие дозировки левотироксина натрия [46]. Дозировка левотироксина увеличивалась на 0,05-0,1 мг/сут каждые 1-2 недели до появления признаков выраженного улучшения или до момента возникновения побочных явлений, препятствующих дальнейшему повышению дозировок препарата. В результате показатели по оценочным шкалам как депрессии, так и мании в сравнении с исходным уровнем значительно уменьшились. Эти данные указывают, что левотироксин в дозировках, достаточных для повышения уровня концентрации гормона в общем кровотоке, может способствовать формированию ремиссии как при депрессивных, так и при маниакальных состояниях у больных биполярным расстройством, которые раньше отличались терапевтической устойчивостью.

Результаты этого исследования дополняют данные других работ, указывающих, что многие больные с отсутствием терапевтической реакции страдают субклиническими формами гипотиреозидизма. Назначение таким больным тиреоидных гормонов способствует значительному улучшению их клинического состояния. Изучение этого вопроса необходимо продолжить в условиях контролируемых испытаний.

Вальпроаты (ВПА)

ВПА выпускаются в различных формах, включая дивалпроэкс натрия (т. е. препарат, состоящий из вальпроата натрия и вальпроевой кислоты), дипропилацетилловую кислоту и близкие ей вальпромид и дипропилацетамид. Первые сообщения об их положительном действии при лечении аффективных расстройств появились в 60-х годах. Европейский опыт был сконцентрирован на применении препарата при поддер-

живающей терапии МДП. При этом больные постоянно принимали вальпроат или вальпромид на протяжении десяти лет в виде монотерапии или в дополнение к другим психотропным средствам. Несколько исследователей изучали также применение препарата при остром маниакальном состоянии обычно в сочетании с антипсихотическими средствами. Они продемонстрировали положительное действие препарата, которое позволяло существенно снизить дозировки антипсихотических средств [47]. Противосудорожная эффективность ВПА, возможно, связана с его способностью повышать уровень ГАМК в ЦНС. В связи с быстрым всасыванием препарата пиковая концентрация в крови достигается за 1-4 ч при его пероральном приеме, а период полувыведения составляет 6-16 ч. Метаболизм препарата происходит в печени, и выводится он с мочой. **ВПА обладает способностью интенсивно связываться с белками, и при уровне концентрации в плазме крови ниже 45-50 мкг/мл он не достигает состояния насыщения в месте действия. Таким образом, этот уровень может быть принят за минимальный порог для проявления его психотропного действия.**

Показания и противопоказания

Дивалпроэкс натрия (Депакот) - единственный, кроме лития, на сегодняшний день препарат, зарегистрированный FDA для лечения маниакальной фазы при биполярном расстройстве. Этот препарат может оказывать положительный эффект при лечении больных, устойчивых к терапии литием (см. гл. 9). Так же, как литий и КБЗ, препарат не оказывает терапевтического действия при лечении депрессивной фазы. Имеются также ограниченные данные о том, что отсутствие реакции на одно противосудорожное средство (например, КБЗ) не означает обязательно недостаточную реакцию на другое средство (например, дивалпроэкс) [48, 49]. Дивалпроэкс противопоказан больным с тяжелыми заболеваниями печени, в период беременности и при повышенной чувствительности к этому препарату.

Терапевтическая эффективность

Lambert и др. (1966) первоначально изучали ВПА в серии клинических испытаний у больных с различными нозологическими состояниями [50]. Позже в ходе 12 исследований (в большинстве своем открытых клинических испытаниях) было проведено наблюдение 297 больных в остром состоянии. В общем частота формирования средней и выраженной терапевтической реакции на ВПА составила 56%. Только одно из этих исследований с 17 больными соответствовало жестким методическим требованиям с использованием двойного слепого метода и организацией плацебо контроля [51].

Brennan и др. (1984) наблюдали положительную терапевтическую реакцию на ВПА у шести из восьми больных с острым маниакальным состоянием [52]. После этого у всех больных лечение было прекращено, но только у одного из них возникли признаки обострения, которые быстро купировались после возобновления назначений.

Emerich и др. (1985) после первоначального плацебо периода обнаружили положительную реакцию на ВПА у четырех из пяти больных, однако в сообщении не упоминался последующий плацебо период [53].

В общем частота возникновения реакции на ВПА составила 61%, однако ряд методологических проблем затрудняет интерпретацию этих результатов. Так, большинство больных наблюдалось *без соблюдения принципов слепого исследования*; препарат чаще всего применялся *в комбинации с другими психотропными средствами*; *уровень концентрации* препарата в крови, как правило, не измерялся; *формальные диагностические критерии* по стандартным шкалам клинической оценки чаще всего не использовались.

Вальпроат в сравнении с плацебо

Только в течение нескольких последних лет были получены убедительные доказательства ранее высказываемых предположений о том, что этот препарат является эффективным средством терапии острого маниакального состояния [52, 53]. **В двух исследованиях первого класса оценивалась эффективность дивал-**

проэкса в сравнении с плацебо при лечении острого маниакального состояния.

В первом двойном слепом рандомизированном исследовании Pore и др. (1991) 36 больных с терапевтической резистентностью к литию получали в течение трех недель назначения дивалпроэкса или плацебо [51]. Эффективность дивалпроэкса была значительно выше, чем эффективность плацебо (12 из 17 больных проявили реакцию на дивалпроэкс, и только 6 из 19 — на плацебо). Высокий уровень концентрации препарата в крови на ранних этапах лечения (2-6 день) являлся предиктором положительной терапевтической реакции, а быстрая смена фаз, выраженная эйфория или дисфория, указания на аффективные расстройства в семейном анамнезе, тяжесть маниакального состояния и ЭЭГ нарушения не могут быть предикторами реакции [54].

В ходе второго исследования Bowden и др. (1994) получили наиболее четкие в настоящее время доказательства терапевтической эффективности дивалпроэкса при лечении острого маниакального состояния. В своем мультицентровом исследовании они проводили лечение 179 больных с использованием дивалпроэкса и сравнивали полученные результаты с действием плацебо и лития. Исследование проводилось с использованием двойного слепого метода и рандомизированным назначением терапии [55]. Значительное улучшение состояния больных наблюдалось:

- У 48% в группе больных, принимавших **дивалпроэкс (n=69)**.
- У 49% в группе больных, принимавших **литий** (n= 36).
- У 25% в группе больных принимавших **плацебо** (n=74).

Таким образом, терапевтический эффект в обеих группах с активными лекарственными препаратами был значительно выше, чем в группе плацебо ($p=0,004$ для дивалпроэкса; $p=0,025$ для лития). В сравнении с плацебо наибольший эффект у больных в группе с назначениями дивалпроэкса наблюдался в отношении симптомов повышенного настроения, утра-

ты потребности в сне, чрезмерной деятельности, двигательной гиперактивности, а в группе с назначениями лития наибольшее улучшение отмечалось в плане чрезмерной деятельности и двигательной гиперактивности. **Также необходимо отметить, что терапевтический эффект дивалпроэкса был одинаков у больных как с быстрой сменой фаз, так и с обычной периодичностью болезненных состояний. Терапевтическая реакция на этот препарат в одинаковой степени проявлялась как у больных, ранее устойчивых к терапии литием, так и больных, положительно реагировавших на назначения лития.** В некоторых случаях в течение первых десяти дней дополнительно в плане неотложной терапии назначались хлоралгидрат или лоразепам. Окончательная оценка состояния больных проводилась на третьей неделе исследования, когда никакие дополнительные средства не применялись. И наконец, только в группе с назначениями лития процент больных, прервавших лечение в связи с возникновением побочных явлений, был существенно выше по сравнению с группой с назначением плацебо. **Благодаря этим двум исследованиям эффективность дивалпроэкса при лечении острых маниакальных состояний в научном смысле к настоящему времени получила наиболее объективные доказательства по сравнению с другими способами терапии, включая использование лития.** Мы провели мета-анализ (по методикам Mantel-Haenszel и Hedges and Oklin) **этих двух исследований** сравнительной эффективности дивалпроэкса и плацебо (табл. 10.5).

Из 175 исследованных больных 84 получали назначения дивалпроэкса и 91 — плацебо. Точкой отсчета реакции мы считали снижение показателей по шкале мании на 7 единиц и больше. Улучшение состояния наблюдалось у 65% больных, принимавших дивалпроэкс, по сравнению с 32% — принимавших плацебо (среднее квадратическое отклонение равно 18,3; $p=0,00002$). Статистическая вероятность того, что дивалпроэкс превосходит плацебо, составила 0,0004. Результаты этих двух исследований сопоставимы друг с другом, и в каждом из них мета-анализ демонстрирует выраженное различие между плацебо и лекарственным средством.

В других сообщениях указывается, что дивалпроэкс также может быть эффективен при лечении больных, резистентных к терапии литием. Например, Calabrese и др. в процессе лонгитудинального открытого клинического исследования назначали дивалпроэкс 101 больному с быстрой сменой фаз и установили, что предикторами благоприятной антиманиакальной реакции является снижение частоты возникновения приступов и преобладание непсихотических эпизодов в картине болезни [56]. Parathodorou и Kutcher во время предварительного открытого испытания назначали дивалпроэкс шести подросткам с биполярным расстройством. У пяти из них наступило значительное улучшение состояния, а у одного отмечалось некоторое улучшение [57, 58]. В ходе нескольких последних открытых испытаний было показано, что этот препарат эффективен и хорошо переносится при лечении больных пожилого возраста, а также при назначении больным с сопутствующей алкогольной или токсикомани-

Таблица 10.5.
Эффективность дивалпроэкса в сравнении с плацебо:
лечение острого маниакального состояния

Исследование	Число больных	Число больных, проявивших терапевтическую реакцию на дивалпроэкс, %	Число больных, проявивших терапевтическую реакцию на плацебо, %	Различие, %
Pope и др. (1991)	36	71	29	42
Bowden и др.	139	64	32	32
Итого	175	65	32	33

Среднее квадратическое отклонение равно 18,3; $p=0,00002$.

ческой зависимостью и с аффективными состояниями органического происхождения [59,60].

Терапевтическая эффективность вальпроата по сравнению с литием

Freeman и др. (1992) провели 3-недельное двойное слепое исследование с параллельным сравнением лечения больных в остром маниакальном состоянии с помощью дивалпроэкса и лития [61]. Оба препарата продемонстрировали клинически значимое действие. Терапевтическая реакция возникла у 9 из 14 больных на ди-валпроэкс и у 12 из 13 — на литий. Различий между группами в необходимости назначения дополнительных скоропомощных препаратов (например, лоразепам) не отмечалось.

Особенности назначения дивалпроэкса

Дивалпроэкс обычно назначают в начальной дозировке 750-1000 мг/сут в 2-3 приема с постепенным повышением через каждые несколько дней до достижения уровня концентрации в крови 50-125 мкг/мл (возможно, несколько выше — до 150 мкг/мл) или до тех пор, пока возникшие побочные явления будут препятствовать дальнейшему повышению дозировки [62]. **Для большинства больных адекватная терапия обычно предполагает дозировку препарата в пределах от 1000 до 2500 мг/сут.**

В одном из сообщений отмечалось, что дивалпроэкс может вполне безопасно назначаться по форсированной схеме [63]. Так, Kesk и др. показали, что при начальной дозировке из расчета 20 мг/кг веса терапевтический уровень концентрации препарата достигается в течение пяти дней. Это является очень важным с учетом того, что антиманиакальное действие дивалпроэкса проявляется после достижения адекватной концентрации препарата в крови. В ходе этого исследования больные хорошо переносили дозировки в 20 мг/кг в сутки, разделенные на три приема в течение пяти дней. При этом терапевтическая реакция возникала достаточно быстро. При существующей необходимости сокращения сроков пребывания в стационаре такая так-

тика быстрого достижения терапевтической реакции является несомненным преимуществом.

Клинический пример: Больной, мужчина 34 лет, был госпитализирован по поводу обострения маниакального состояния на фоне приема карбамазепина, хлорпромазина, лития карбоната и лоразепама. Первоначально у него проявилась положительная реакция на литий карбонат, тиотиксен и лоразепам, несмотря на то что течение заболевания отличалось быстрой сменой фаз, однако затем состояние обострилось. Увеличение дозировки тиотиксена до 120 мг/сут не принесло ожидаемого эффекта и плохо переносилось больным. Состояние больного улучшилось при назначении локсапина (до 250 мг/сут) и клоназепама (до 20 мг/сут), но затем пришлось снижать дозировки препаратов из-за возникших побочных эффектов (т. е. чрезмерного седативного эффекта, слюнотечения, лекарственного паркинсонизма). В результате больной перенес повторный рецидив. Ему снова был назначен хлорпромазин (до 900 мг/сут) и дивалпроэкс (уровень концентрации стабилизировался на 80 мкг/мл). В то же время назначение клоназепама было постепенно отменено. Постепенно на фоне приема хлорпромазина (600 мг/сут) и дивалпроэкса (1250 мг/сут) состояние больного становилось более уравновешенным, и он был выписан спустя 4 месяца.

В настоящее время дивалпроэкс является наиболее изученным препаратом — стабилизатором настроения и высокоэффективным средством при лечении острого маниакального состояния, при необходимости заменяющим литий. Он также может применяться на этапе поддерживающего и профилактического лечения, однако в этом смысле, в отличие от лития, он малоизучен. Дивалпроэкс обладает благоприятным и относительно (в сравнении с другими препаратами) безопасным профилем побочных явлений. При комбинированном назначении с другими психотропными препаратами он не влияет на их метаболизм и уровень концентрации в крови [64]. Существуют отдельные сообщения о безопасности его применения у больных пожилого возраста [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы предпочитаем назначать возбужденным маниакальным больным, требующим стационарного лечения, препараты лития или дивалпроэкс в сочетании с лоразепамом и только в случае необходимости прибегать к применению антипсихотических препаратов. В связи с возможным растормаживающим действием бензодиазепинов применение лоразепама требует осторожности. После стабилизации состояния больного дополнительные назначения могут быть постепенно отменены и больной может благополучно принимать только литий или дивалпроэкс. У больных с явлениями терапевтической устойчивости всегда необходимо проверять адекватность дозировки и уровня концентрации в крови лития, а также продолжительность его назначения. Для улучшения терапевтической реакции следует отменить сопутствующие назначения антидепрессантов и дополнительно назначить тиреоидные препараты (левотироксин 50-300 мг/сут, трийодтиронин 25-100 мг/сут). Антипсихотические препараты используются только по мере необходимости, и их дозировки должны повышаться постепенно. Новые атипичные антипсихотические препараты могут обладать свойствами стабилизаторов настроения, а также улучшать терапевтическую реакцию у больных с явлениями предшествующей терапевтической устойчивости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, et al. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 5-13.
2. Hurowitz GI, Liebowitz MR. Antidepressant-induced rapid cycling: six case reports. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 52-56.
3. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman LL. Antidepressant induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152(8): 1130-1138.
4. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ Jr. Principles and practice of psychopharmacotherapy. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993.
5. Schou MJ, Juel-Nielsen N, Stromgren E. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17: 250-260.
6. Bunney WE, Goodwin FK, Davis JM, Fawcett JA. A behavioral-biochemical study of lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1968; 125: 499-512.
7. Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE. Lithium. *Lancet* 1969; 212-213.
8. Maggs R. Treatment of manic illness with lithium carbonate. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 562-565.
9. Stokes PE, Stoll PM, Shamoian CH. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. *Lancet* 1971; 1: 1319-1325.
10. Stokes P, Kocsis J, Arcuni O. Relationship of lithium chloride dose to treatment response in acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1080-1085.
11. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271 (12): 918-924.
12. Johnson G, Gershon S, Hekimian LJ. Controlled evaluation of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states: an interim report. *Compr Psychiatry* 1968; 9: 563-567.
13. Johnson G, Gershon S, Burdock EL. Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states. *Br J Psychiatry* 1971; 119: 267.
14. Spring G, Schweid D, Gray L. A double-blind comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states. *Am J Psychiatry* 1970; 126: 1306-1310.
15. Takahashi R, Sakuma A, Itoh K. Comparison of efficacy of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 1310-1318.
16. Shopsin B, Kim SS, Gershon S. A controlled study of lithium vs. chlorpromazine in acute schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1971; 119: 435-440.
17. Rifkin A, Doddi S,

- Karajgi B, Borenstein M, Mun-ne R. Dosage of haloperidol for mania. Br J Psychiatry 1994; 165: 113-116.
18. Janicak PG, Javaid JI, Sharma RP, Leach A, Dowd S, Davis JM. Randomly assigned haldol plasma levels for acute psychosis. New Research Program and Abstracts AFA Annual meeting, Philadelphia, PA, May 21-26, 1994: 125 (NR 267).
 19. Schou M. Lithium treatment of manic-depressive illness: a practical guide, 3rd ed. Basel, Switzerland: Karger, 1986.
 20. Platman SR. A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. Am J Psychiatry 1970; 127: 351-353.

21. Prien RE, Caffey EM, Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 146-153.
22. Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate, and their combination in the treatment of mania. *J Affective Disord* 1980; 2: 279-288.
23. Braden W, Fink EB, Quails CB, Ho CK, Samuels WO. Lithium and chlorpromazine in psychotic inpatients. *Psychiatry Res* 1982; 7:69-81.
24. Cookson J, Silverstone T, Wells B. Double-blind comparative clinical trial of pimozide and chlorpromazine in mania. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 64: 381-397.
25. Post RM, Jimerson DC, Bunney WE, Goodwin FK. Dopamine and mania: behavioral and biochemical effects of the dopamine receptor blocker pimozide. *Psychopharmacology* 1980; 67: 297-305.
26. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Owens DGC. The Northwick Park «functional» psychosis study: diagnosis and treatment response. *Lancet* 1988; 2: 119-125.
27. Markoff RA, King M Jr. Does lithium dose prediction improve treatment efficiency? Prospective evaluation of a mathematical method. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12 (5): 305-308.
28. Zetin M, Garber D, De Antonio M, et al. Prediction of lithium dose: a mathematical alternative to the test-dose method. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 (4): 175-178.
29. Baldessarini RJ, Katz B, Cotton P. Dissimilar dosing with high potency and low potency neuroleptics. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 748-752.
30. Janicak PG, Bresnahan DB, Sharma RP, Davis JM, Comaty JE, Malinick C. A comparison of thiothixene with chlorpromazine in the treatment of mania. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 33-37.
31. Suppes T, Phillips KA, Judd CR. Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 338-340.
32. Hillert A, Maier W, Wetzel H, et al. Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrome — a functional approach. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25: 213-217.
33. Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 270-280.

34. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:411-414.
35. Kando JC, Tohen M, Castillo J, Centorrino F. Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 255-257.
36. Sassim N, Grohmann R. Adverse drug reactions with clozapine and simultaneous application of benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 306-307.
37. Sernyak MJ, Johnson R, Griffin R, Pearsall HR, Woods SW. Neuroleptic exposure following inpatient treatment of acute mania with lithium and neuroleptic. *Am J Psychiatry* 1994; 151:133-135.
38. Easton M, Janicak P. The use of benzodiazepines in psychotic disorders: a review of the literature. *Psychiatric Ann* 1990; 20: 535-544.
39. Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whitaker TM. Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (2): 47-52.
40. Bradwejn J, Shriqui C, Koszycki D, Meterissian G. Double-blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 403-408.
41. Chouinard G. Clonazepam in the acute and maintenance treatment of bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (Suppl 10): 29-36.
42. Joffe R, Levitt A, Bagby M, Macdonald C, Singer W. Predictors of response to lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants in tricyclic non-responders. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 574-578.
43. Garbutt J, Mayo J, Gillette G, Little K, Mason G. Lithium potentiation of tricyclic antidepressants following lack of T3 potentiation. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1038-1039.
44. Schepf J, Lemarchand T. Lithium addition in endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs: relation to the status of the pituitary-thyroid axis. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 198-201.
45. Kusalic M. Grade II and grade III hypothyroidism in rapid-cycling bipolar patients. *Neuropsychobiology* 1992; 25:177-181.
46. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a pre-

- liminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 435-440.
47. Ballinger JC. The use of anticonvulsants in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (Suppl):21-25.
 48. Post RM. Introduction: emerging perspectives on valproate in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (Suppl 3): 3-9.
 49. Post RM, Berrettini W, Uhde TW. Selective response to the anticonvulsant carbamazepine in manic-depressive illness: a case study. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4:178-185.
 50. Lambert PA, Cavaz G, Borselli S, Carrel S. Action neuro-psychotrope d'un novel antiepileptique: le depainide. *Ann Med Psychol* 1966; 1: 707-710.
 51. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE, Hudson JL. A placebo-controlled study of valproate in mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:62-68.
 52. Brennan MJW, Sandyk R, Borsook D. Use of sodium valproate in the management of affective disorders: basic and clinical aspects. In: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, eds. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984: 56-65.
 53. Emrich HM, Dose M, Zerssen DV. The use of sodium valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in patients with affective disorders. *J Affective Disord* 1985; 8: 243-250.
 54. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, et al. Correlates of antimanic response to valproate. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27:127-133.
 55. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271 (12): 918-924.
 56. Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13 (4): 280-283.
 57. Papatheodorou G, Kutcher SP. Divalproex sodium treatment in late adolescent and young adult acute mania. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29 (2): 213-219.
 58. Papatheodorou G, Kutcher SP, Katie M, Szalai JP. The efficacy and safety of divalproex sodium in the treatment of acute mania in adolescents and young adults: an open clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:110-116.
 59. Risinger RC, Risby ED, Risch SC. Safety and efficacy of divalproex sodium in elderly bipolar patients [Letter]. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (5): 215.
 60. Stall AL, Banov M, Kollerener M, et al. Neurologic factors predict a favorable valproate response in bipolar and schizoaffective disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 311-313.
 61. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MC, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149:108-111.
 62. Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, et al. Relationship of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153:765-770.
 63. Keck PE, McElroy SL, Tugrul KG, Bennet JA. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 305-308.
 64. Wassef A, Watson DJ, Morrison P, Bryant S, Flack J. Neuroleptic-valproic acid combination in treatment of psychotic symptoms: a three-case report. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9 (1): 45-48.
 65. McFarland BH, Miller MR, Straumfjord AA. Valproate use in the older manic patient. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (11): 479-481.

Поддерживающая терапия и профилактика

У подавляющего большинства больных, перенесших маниакальное состояние, в

последующем обязательно возникнут повторные приступы. Эти приступы часто носят асоциальный характер, могут представлять реальную угрозу для жизни больного и ведут к

нарастающему ухудшению способности выполнять повседневные социальные функции. Поэтому очень важно иметь возможность для проведения эффективной и безопасной терапии продолжительное время. Идеально было бы иметь лекарственное средство, которое оказы-

вало бы терапевтическое действие как при депрессивной, так и при маниакальной фазах, а также было бы эффективным при терапии острых состояний и в качестве препарата для поддерживающей и профилактической терапии. К сожалению, ни один из известных препаратов не обладает подобными свойствами.

ЛИТИЙ

Интересно, что литий чаще изучался в рамках контролируемых испытаний при сравнении с плацебо как средство поддерживающей терапии и профилактики, чем в качестве средства неотложной терапии. Со времени самых ранних исследований было очевидно, что прекращение назначений лития связано с возникновением обострений, а курсовое его применение снижает частоту рецидивов болезни. Baastrup и Schou (1967) были первыми, кто разъяснил это явление по результатам своего контролируемого исследования с использованием методики "зеркального отражения", согласно которой подсчитывалось число приступов болезни до и после терапии литием [1]. Это исследование было достаточно обширным, объективным, проверяемым, с большой (88 человек) выборкой больных с типичной симптоматикой и со следующими клинически значимыми критериями оценки: число обострений, число недель пребывания в стационаре и т.д. На фоне приема лития произошло статистически значимое сокращение числа обострений (обострение каждые 60 месяцев по сравнению с исходной частотой — каждые 8 месяцев) и средняя продолжительность выраженного эпизода сократилась с 13 недель до 1,5 недель в год. Таким образом, применение лития привело к семикратному уменьшению числа приступов и их продолжительности, что явилось существенным улучшением естественного течения болезни.

Особенности возникновения фазового приступа

Schou и др. изучали особенности протекания фазового приступа при биполярном и униполярном расстройствах [2]. По их данным, при естественном течении болезни отношение числа больных, перенесших обострение и боль-

ных, остающихся вне приступа, имеет постоянное значение. Среди больных, получающих плацебо, частота обострений составляла 15% в месяц (т. е. постоянный коэффициент обострений равен 0,15). Таким образом, продолжительность "полупериода" ремиссии для нелеченных больных составила приблизительно 4,5 месяца. Эта цифра дает представление о том, что должно произойти с теми больными, которым не проводится терапия литием. В первые несколько недель число обострений незначительно, однако эта цифра становится весьма внушительной несколько месяцев спустя.

Schou и др. сопоставляли также частоту обострений среди больных, вошедших в их выборку для двойного слепого исследования, и больных, отобранных для открытого клинического испытания. Частота обострений в обоих случаях была одинакова [1].

Схемы поддерживающей терапии

Профилактические свойства лития были подтверждены большим числом рандомизированных двойных слепых исследований, сравнивающих эффективность этого препарата с эффективностью плацебо в превентивной терапии униполярных и биполярных расстройств. Обобщая данные работ по биполярным расстройствам, можно отметить, что литий был эффективен в предотвращении или уменьшении выраженности рецидивов заболевания (число обострений снизилось на 50%), а число случаев отсутствия терапевтической реакции составило приблизительно 37% (табл. 10.6).

Итак, поскольку литий обладает несомненным преимуществом в сравнении с плацебо в предотвращении рецидива болезни, то следующими по важности после купирования острого приступа становятся вопросы длительности его применения, использование сочетанных назначений, оптимальные уровни его концентрации в крови и способы прекращения терапии.

У больных, перенесших более одного выраженного приступа заболевания, желательно проводить поддерживающую терапию литием как можно дольше. Даже у больных, перенесших

Таблица 10.6.
Терапевтическая эффективность лития в сравнении с плацебо:
поддерживающее лечение

Число больных	Число больных, перенесших обострение при приеме лития, %	Число больных, перенесших обострение при приеме плацебо, %	Различие, %	Среднее квадратическое отклонение	Значение <i>p</i>
739	37,3	79,3	42,0	65,3	< 10-33

всего один приступ, вероятность возникновения повторного эпизода в течение пяти месяцев после прекращения медикаментозной терапии составляет 50% [3]. Если больной хорошо переносит препараты лития, вопрос о возможной отмене поддерживающей терапии необходимо ставить спустя 1-2 года. Однако имеются данные о том, что у больных с положительной реакцией на литий его отмена провоцирует возникновение более злокачественных фазовых приступов или в случае возникновения рецидива у таких больных формируется устойчивость по отношению к лекарственной терапии [4]. По этой причине мы склоняемся к необходимости постоянной поддерживающей терапии литием даже после однократного приступа заболевания.

Поскольку имеются некоторые данные, что сочетанное использование антидепрессантов может вести к изменению течения болезни в виде быстрой смены фаз у больных с повышенной чувствительностью к психотропным препаратам, то следует с большой осторожностью относиться к назначению антидепрессантов. Иными словами, антидепрессанты назначаются только по мере необходимости при возникновении первых признаков обострения в виде депрессивных, психотических симптомов или явлений тревоги. В частности, антидепрессанты не обладают свойством предотвращать эпизоды мании и даже могут их провоцировать. Однако тот факт, что больные, находясь на терапии антидепрессантами, могут переносить маниакальное состояние, не обязательно означает, что это состояние спровоцировано лекарственными препаратами, поскольку существует возможность случайного совпадения. Чтобы решить эту проблему, мы должны показать, что

число больных, переходящих в маниакальную фазу, выше среди тех, кто продолжает принимать антидепрессивную терапию, по сравнению с теми, у кого эти назначения были отменены. Таким образом, в то время как привычная логика говорит в пользу теории "лекарственной инверсии фазы", мы хотели бы предостеречь от поспешных заключений и обращаем внимание на то, что соответствующих исследований на эту тему еще не проводилось. Мы придерживаемся мнения, что применение стабилизаторов настроения при параллельном использовании антидепрессантов снижает вероятность переключения больных с биполярным расстройством в маниакальную фазу.

В отношении оптимальных уровней концентрации препарата в крови Gelenberg и др. (1989) находят, что у больных с обычным уровнем концентрации лития в крови (т. е. 0,8-1,0 ммоль/л) вероятность возникновения обострения была существенно ниже (13%), чем у больных с низким уровнем концентрации (частота обострений 38% при концентрации 0,4-0,6 ммоль/л) [5].

В заключение отметим следующее: последние публикации указывают, что быстрое прерывание терапии литием (менее чем за две недели) ведет к сокращению продолжительности ремиссии [6].

Соблюдение больным терапевтического режима

Одна из наиболее серьезных проблем в области психиатрической помощи заключается в том, что в течение первого года поддерживающей терапии число больных, не соблюдающих терапевтический режим,

составляет 50% [7]. При этом играют роль такие факторы, как повышенная чувствительность к *побочным эффектам* (особенно нарушения памяти, расстройство координации, прибавка в весе, тремор); *завышенные ожидания*, ведущие к вторичной депрессии; *отрицательное влияние на познавательную сферу и психологические функции* без признаков обострения болезни при длительной терапии литием; *положительная субъективная реакция на ранние признаки эйфории и/или гипомании*, а также *тяжесть* заболевания. Сочетавшая психическая патология (например, биполярное расстройство и злоупотребление алкоголем), которая встречается чаще, чем это считалось раньше, также может вызывать увеличение частоты обострений [8].

Для повышения готовности больного соблюдать терапевтический режим предлагаются следующие методы:

- Активная *разъяснительная работа* в начале терапии.
- *Снижение дозировки* препарата в тех случаях, когда это возможно.
- *Поддержка и расположение* со стороны близких и, при показаниях, противоалкогольные мероприятия.
- *Интенсивные и неотложные терапевтические мероприятия* при появлении первых признаков обострения.

Повторим в итоге, что существуют доказательства более высокой частоты обострений, если поддерживающая терапия литием не обеспечивает адекватного уровня концентрации препарата в крови; сочетанное использование лекарственных веществ (добавление антидепрессантов) может способствовать обострению заболевания; резкое прерывание поддерживающего лечения ведет более быстрому возникновению признаков обострения и снижению качества терапевтической реакции на литий в дальнейшем [4, 9]. Важнейшим фактором для обеспечения адекватного долгосрочного лечения является соблюдение больным терапевтического режима.

Особенности течения заболевания

В настоящее время приходится признать, что биполярное расстройство после обычного лечения приступа в стационарных условиях протекает более сложно, чем это считалось раньше. Например, Mander на материале историй болезни 2745 больных биполярным расстройством показал, что частота повторных госпитализаций больных в депрессивной или маниакальной фазе в течение первых трех месяцев после выписки из стационара не зависит от поддерживающей терапии литием [10]. Он высказал предположение, что профилактическое действие лития развивается в полной мере спустя 6-12 месяцев после начала его применения. Поэтому к терапии литием следует относиться исключительно как к средству долгосрочной профилактики у тех больных, которые перенесли несколько выраженных приступов за определенный период времени.

Narrow и др. наблюдали 73 больных с биполярным и 66 с униполярным расстройством в течение 1,7 года после выписки из стационара [11]. Отдаленные результаты лечения больных с биполярным расстройством в целом были хуже (более 40% из них в течение периода наблюдения перенесли маниакальное состояние), чем у больных с депрессивными фазами состояниями. Вызывает удивление то, что те больные биполярным расстройством, которые соблюдали режим приема лития по динамике своего состояния, не отличались от тех, которые не соблюдали режим. Авторы высказывают мнение, что результаты наблюдения больных в обычных условиях отличаются в худшую сторону от результатов наблюдения в искусственных условиях научного эксперимента. В первом случае эффективность лития была ниже, чем указывавшаяся ранее частота положительной терапевтической реакции у 70-80% больных в рамках методологически выдержанных испытаний. Авторы приходят к выводу, что у значительной части больных биполярным расстройством заболевание носит тяжелый рекуррентный злокачественный характер. Определенные методические недостатки их работы (неадекватные способы объективной проверки соблю-

дения терапевтического режима больными и др.) ограничивают возможность трактовки полученных результатов.

Другим способом оценки длительного течения болезни и отдаленных результатов лечения является определение степени функциональной несостоятельности больного. В ходе соответствующего исследования Goldberg и др. наблюдали за больными с униполярным и биполярным расстройством на протяжении 4,5 лет. Хотя в целом результаты наблюдения свидетельствуют об улучшении состояния больных с течением времени, однако до 60% больных биполярным расстройством испытывали сложности в социальном приспособлении и функционировании в отдельных областях [12]. Dion и др. наблюдали 67 больных атипичным биполярным расстройством на протяжении шести месяцев после выписки из стационара [13]. Спустя 6 месяцев было проведено интервью с 44 больными из этой группы. Каждый третий из опрошенных больных оказался функционально полностью несостоятельным, несмотря на резкое снижение показателей выраженности симптоматики по оценочным шкалам (BPRS, CGI, Шкала оценки маниакальной симптоматики и шкала депрессии Гамильтона — HDRS). Кроме того, у больных с несколькими госпитализациями в анамнезе уровень функциональной несостоятельности составляет 50%. Авторы делают вывод, что их данные противоречат представлению, связывающему биполярное расстройство с хорошим прогнозом, и что в терапии этого заболевания важнейшее значение могут иметь реабилитационные мероприятия.

Терапевтическая эффективность

Как мы уже отмечали, эффективность лития при поддерживающей терапии является одним из

наиболее изученных явлений в психофармакологии. Мы обобщили данные всех исследований с использованием плацебо контроля по профилактическому применению лития при униполярных и биполярных расстройствах, а также провели мета-анализ (раздельный для биполярных и униполярных расстройств) (см. табл. 10.6 и 10.7).

Baastrup с сотр. исследовали больных с маниакально-депрессивным психозом и фазовыми депрессивными расстройствами, состояние которых на фоне применения лития оставалось стабильным минимум в течение одного года [14]. Это свидетельствовало, что у отобранных больных литий положительно влиял на динамику болезни и что больные хорошо переносили препарат. Методика исследования (соответствовавшая критериям исследований первого класса) с использованием двойного слепого метода и рандомизированного распределения больных на терапевтические группы исключала возможные ошибки и разногласия при оценке результатов. Авторы продемонстрировали в своей работе, что литий оказывает благоприятный и быстрый терапевтический эффект по сравнению с плацебо. Ни у кого из больных в группе с назначением лития не возникло признаков рецидива, в то время как в группе с назначением плацебо обострение возникло у 55% больных с биполярным и у 53% — с униполярным расстройством.

В ходе мультистационарного совместного исследования Prien и сотр. оценивали эффективность программы 2-летней поддерживающей терапии [15, 16]. В первой части исследования они оценивали профилактическую эффективность лития при лечении стационарных больных маниакальным состоянием, во второй — сравнивали профилактическую эф-

Таблицо 10.7.

Терапевтическая эффективность лития в сравнении с плацебо при униполярных расстройствах: поддерживающая терапия

Число больных	Число больных, перенесших обострение при приеме лития, %	Число больных, перенесших % обострение при приеме плацебо, %	различие, %	Среднее квадратическое отклонение	Значение p
183	31,6	70,5	38,9	29,7	5x10-

фективность лития, имипрамина и плацебо при лечении госпитализированных больных с депрессивными состояниями. В процессе этого исследования не проводили специальную выборку больных, которые проявляли положительную терапевтическую реакцию на литий. Следовательно, в исследование было включено значительное число больных, которым раньше литий не назначался. Соответственно частота обострений среди этих больных была существенно выше, чем среди больных в предыдущем исследовании Baastrup с сотр. Так, в группе с назначением плацебо рецидив возник практически у всех наблюдаемых больных. Несмотря на то что в абсолютном выражении этот уровень был значительно выше, различие между уровнем обострений в группах с активным лекарственным препаратом и с плацебо было таким же, как в исследовании Baastrup с сотр. Это проявилось в том, что в группе с назначением лития обострение возникло почти у половины больных, а в группе плацебо — почти у всех больных (89%) [14-16]. В работе Baastrup отмечается, что у больных с назначением лития рецидивов не было, а в группе плацебо обострение возникло в 54% случаев [14]. Аналогичные результаты были получены Mendlewicz и сотр. во время исследования, проводившегося среди больных в Нью-Йорке [17, 18]. **В целом при сопоставлении данных американских и европейских исследований разница в эффективности лития и плацебо составила приблизительно 45%.**

Сорреп и др. проводили совместное исследование в четырех различных клинических центрах, рандомизированно назначая больным литий или плацебо на период до двух лет [19, 20]. В этом исследовании имелись некоторые методологические особенности. Так, в случае возникновения признаков обострения больным проводилось лечение другими психотропными препаратами, а не литием, что позволяло оставлять больных в исследовании. Результаты этого исследования совпадали с более ранними данными. В Великобритании Cundall и сотр. также подтвердили результаты более ранних испытаний [21].

- В наш мета-анализ мы также включили работу шведского исследователя Persson, который использовал особую методику подбора больных [22]. Несмотря на некоторые методологические сложности, мы считаем, что это исследование обладает достаточной валидностью и соответствует обобщенным результатам других исследований.

Mander и Louden наблюдали 14 больных, перенесших маниакальное состояние (в соответствии с критериями DSM-III), в перекрестном исследовании с использованием рандомизированного распределения больных, двойного слепого метода и плацебо контроля [23]. Состояние этих больных оставалось стабильным на фоне терапии литием на протяжении 18 месяцев и никаких других психотропных лекарств больные в этот период не принимали. Протокол исследования состоял из трех фаз, каждая длительностью 4 недели. В течение первой фазы оценивалось исходное состояние, а также по достижении адекватного уровня концентрации лития осуществлялась стабилизация состояния больного. В течение второго и третьего этапов исследования больные распределялись по принципу случайной выборки на две группы, в которых по принципу двойного слепого метода назначались по 4 недели последовательно литий и плацебо или в обратной очередности. При такой последовательности состояние больного на одном из этапов являлось контрольным по отношению к его состоянию на другом этапе. Рецидив определялся согласно критериям маниакального состояния по DSM-III при увеличении на 5 единиц суммы показателей исходного уровня, которые должны были составлять свыше 20 баллов по адаптированной Шкале признаков мании. Обострение на этапе применения плацебо возникло у семи больных. На этапе использования лития ни у одного больного обострений не возникало ($p=0,006$). Авторы пришли к заключению, что правильное использование лития зависит от представления о вероятности обострения в связи с отменой назначений, а профилактические свойства лития в конечном счете влияют на качество прогноза самого заболевания. Практически это

означает, что разъяснение больным последствий резкой отмены назначений лития значительно снижает вероятность обострений.

Используя данные совместного исследования под эгидой Национального института психического здоровья, Shapiro и др. провели повторную оценку терапевтической реакции на поддерживающую терапию у 117 больных биполярным расстройством [24]. Больные были распределены на группы, согласно диагнозу при госпитализации, — депрессивная или маниакальная фаза. Предварительный 2-месячный этап заключался в купировании острого состояния и установлении адекватного уровня концентрации в крови лития и имипрамина для поддержания стабильного состояния. После этого больные рандомизированно распределялись на 3 группы, в которых на протяжении 24 месяцев или до возникновения обострения они продолжали получать либо комбинацию лития и имипрамина (37 больных), либо только имипрамин (35 больных), либо только литий (45 больных). Авторы пришли к заключению, что монотерапия имипрамином являлась наименее благоприятным видом профилактического лечения, а комбинация лития и имипрамина оказывала наибольший профилактический эффект в обеих диагностических группах. Данные о том, что подобная комбинация может быть действенной профилактикой после перенесенного депрессивного эпизода, не согласуются с результатами более раннего исследования Prien и др. (1984) [25]. Возможно, это расхождение связано с различием в методиках исследования.

Strober и др. провели 18-месячное наблюдение 37 больных подросткового возраста (13-17 лет) с биполярным расстройством I типа в состоянии ремиссии на фоне поддерживающей терапии литием. Они показали, что частота возникновения рецидива была в три раза выше среди больных, которые прекратили прием поддерживающей терапии (92%), по сравнению с теми, кто продолжал соблюдать режим профилактического лечения (38%) [26]. Они также пришли к заключению, что раннее возникновение первого приступа болезни соответствует в дальнейшем более злокачественному течению

и терапевтической устойчивости к литию, что требует подбора других стабилизаторов настроения. Можно указать на ряд методологических недостатков в этой работе, в том числе незначительность выборки больных, отсутствие данных оценки личностных расстройств и особенностей микросоциальной обстановки, недостаточная продолжительность предварительного этапа установления режима профилактической терапии и отсутствие методов объективного контроля соблюдения больными терапевтического режима.

Сравнение профилактической эффективности лития в отношении маниакальной и депрессивной фаз биполярного расстройства

Существует необходимость разграничения профилактического действия лития в отношении маниакальной и депрессивной фаз биполярного расстройства, а также его свойства оказывать профилактическое действие при фазовых депрессивных состояниях в рамках униполярного расстройства.

В подобной оценке необходимо отличать статистическую значимость результатов от абсолютной величины полученного эффекта. Так, высокие абсолютные показатели, полученные при наблюдении пяти больных, могут едва достигать степени статистической значимости, а слабая корреляция, наблюдаемая у нескольких тысяч больных, может проявиться в высокой статистической значимости. Таким образом, величина эффекта заключается в разнице между процентом больных, перенесших обострение на фоне терапии литием и плацебо, а статистическая значимость зависит как от разницы в частоте обострений, так и от величины выборки больных. В большинстве исследований, рассматриваемых здесь, величина выборки больных с биполярным расстройством существенно больше, чем величина выборки больных с униполярным расстройством. Таким образом, статистическая значимость результатов, полученная в каждой группе, не позволяет адекватно сопоставлять величину достигнутого в этих группах эффекта (табл. 10.8).

Таблица 10.8.

Сравнительная эффективность лития в предотвращении маниакальной и депрессивной фаз биполярного расстройства*

Исследование	Маниакальная фаза — плацебо	Маниакальная фаза — литий	Депрессивная фаза — плацебо	Депрессивная фаза — литий
Сорреп А и др. (1963, 1971)				
средние значения коэффициента обострений	0,33±0,05	0,09±0,05	0,31±0,06	0,07±0,03
Baastrop P и др. (1970)				
Число больных, перенесших обострение	6	10	5	10
Число больных без обострений	0	28	0	28
Cundall R и др. (1972)				
Число больных, перенесших обострение	9	1	5	3
Число больных без обострений	3	11	7	9
Prien R и др. (1984)				
Число больных, перенесших обострение	76	34	35	20
Число больных без обострений	41	85	82	99

"Адаптировано по: Appleton WS, Davis JM. Practical clinical psychopharmacology. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988; 125-126.

Кроме того, в некоторых работах не сообщают о частоте обострений в виде маниакальной и депрессивной фазы по отдельности. Исключение составляет работа Сорреп и др. (1963, 1971), которые приводят средние значения коэффициента обострений для больных в фазе мании, принимающих плацебо (среднее значение равно 0,33, среднее квадратическое отклонение равно 0,06) или литий (среднее значение равно 0,09, среднее квадратическое отклонение равно 0,03), а затем сообщают эти цифры для группы больных с обострениями в виде депрессивной фазы: плацебо — среднее значение 0,31, среднее квадратическое отклонение равно 0,06; литий — среднее значение 0,07, среднее квадратическое отклонение равно 0,03 [19, 20]. Таким образом, результаты этой работы демонстрируют почти одинаковый профилактический эффект при различных фазах биполярного расстройства. Baastrop и сотр. наблюдали у больных биполярным расстройством сопоставимое число обострений в виде маниакального или депрессивного состояния (из 22 больных рецидив возник у 12, из которых у 6 наблюдалось маниакальное состояние, у 5 — депрессивное, а у 1 — смешанное) [14]. Prien и др. и Cundall и др. в своих работах, напротив, показали, что литий в большей степени оказывает профилактическое действие в отношении периодического возникновения фаз мании [21, 25]. В целом литий был эффективен в предотвращении обеих фаз биполярного расстройства.

Сопоставление профилактической эффективности лития при биполярном и униполярном расстройствах

Существует значительное число свидетельств по данным клинических наблюдений и генетических исследований о том, что биполярное и униполярное аффективные расстройства являются самостоятельными заболеваниями (т. е. генетически они наследуются раздельно; см. также разд. "Механизм действия" этой главы). Обобщив данные нескольких исследований по изучению биполярного и униполярного расстройств, мы пришли к заключению, что литий по сравнению с плацебо обладал большей эффективностью в предотвращении рецидива как при биполярном, так и при униполярном расстройстве (табл. 10.9 и 10.10).

Лекарственные испытания в обычных клинических условиях

Мы сделали обзор лонгитудинальных клинических совместных исследований, проведенных в трех европейских странах [27-29]. Хотя методически они не отвечали критериям исследования первого класса, эти работы содержали данные о большом числе больных и в них использовалась методика двойного слепого сопоставления.

Для изучения сравнительной эффективности лития на течение биполярного и рекуррентного униполярного расстройств ученые Да-

Таблица 10.9.
Профилактическая эффективность лития по сравнению с плацебо при депрессивной фазе у больных биполярным расстройством*

Исследование	Плацебо	Литий	Общее число
Baastrup P и др. (1970)			
Число больных, перенесших обострение	12	0	12
Число больных без обострений	10	28	38
Sorep A и др. (1963, 1971)			
Число больных, перенесших обострение	21	3	24
Число больных без обострений	0	14	14
Persson G (1972)			
Число больных, перенесших обострение	11	5	16
Число больных без обострений	1	7	8
Prien R и др. (1984)			
Число больных, перенесших обострение	93	47	140
Число больных без обострений	24	72	96

* Адаптировано по: Appleton WS, Davis JM. *Practical clinical psychopharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988; 125-126.

Таблица 10.10.
Профилактическая эффективность лития по сравнению с плацебо при фазовых депрессивных состояниях у больных униполярным расстройством*

Исследование	Плацебо	Литий	Общее число
Baastrup P и др. (1970)			
Число больных, перенесших обострение	9	0	9
Число больных без обострений	8	17	25
Sorep A и др. (1963, 1971)			
Число больных, перенесших обострение	12	1	13
Число больных без обострений	3	10	13
Persson G (1972)			
Число больных, перенесших обострение	14	6	20
Число больных без обострений	7	15	22
Prien R и др. (1984)			
Число больных, перенесших обострение	14	13	27
Число больных без обострений	2	14	16

* Адаптировано по: Appleton WS, Davis JM. *Practical clinical psychopharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988; 125-126.

нии, Чехословакии и Швейцарии использовали такое же методологическое построение работы, как у Baastrup и Schou. В качестве показателя достигнутого профилактического эффекта исследователи выбрали число эпизодов болезни, возникших до и во время терапии литием, с последующим применением метода линейной регрессии для получения количественного значения эффективности лития. Основной переменной стало время, в течение которого у больного не проявлялись активные психопатологические признаки. Литий одинаково хорошо препятствовал появлению признаков периодического обострения как при биполярном, так и при униполярном расстройстве.

Aagaard и Vestergaard в целях определения прогностических показателей наблюдали в течение двух лет 133 больных с эмоциональными расстройствами (униполярными, биполярными и неустановленными) на фоне профилактического лечения препаратами лития [30]. Частота предыдущих госпитализаций и сопутствующие токсикоманические тенденции являлись у этих больных основными предикторами будущего несоблюдения терапевтического режима. Таким несоблюдением считалось прекращение приема лития как минимум один раз в течение этих двух лет вопреки рекомендациям врача. Отсутствием терапевтической реакции считалось наличие за этот период более чем од-

некратной повторной госпитализации больного, следующего терапевтическим рекомендациям. Вероятность такого отсутствия реакции коррелировала с полом (чаще у женщин), возрастом (чаще у больных более молодого возраста) и длительностью течения болезни. Следует отметить, что уровень концентрации лития в крови, относящийся к нижней части терапевтического диапазона (0,5-0,8 мэкв/л), соответствовал более высокой частоте обострений. Неутешительным является тот факт, что частота возникновения положительной терапевтической реакции была невелика, а уровень летальности составил 15,3% (7 больных). Авторы предполагают, что больным с указанием в анамнезе на токсико-команию не следует назначать профилактическое лечение литием при отсутствии возможности жесткого контроля за приемом препарата. Больным с длительными сроками течения болезни и частыми госпитализациями показано применение альтернативных препаратов стабилизаторов настроения или дополнительных психотропных средств.

Мај и др. изучали отдаленные результаты у 79 больных с аффективными расстройствами (43 — с биполярным, 36 — с униполярным течением), которым уже на протяжении двух лет успешно проводилось профилактическое лечение препаратами лития [31]. Целью работы было наблюдение течения болезни в последующие 5 лет. К концу периода наблюдения осталось 49 больных (двое за этот период умерли от онкологических заболеваний, семерых исследователи не смогли пронаблюдать, 21 больной самопроизвольно прекратили лечение). За период наблюдения обострение возникло у 25 больных (у 10 — с биполярным, у 15 — с униполярным расстройством). С учетом предыдущего 2-летнего успешного профилактического лечения литием, частота обострений в некоторых случаях ставит под вопрос эффективность продолжения терапии. Авторы обсуждают в работе несколько важных проблем, включая:

- То, что, несмотря на достигнутый у 44% больных профилактический эффект, частота обострений была выше, чем та, которая описывалась в более ранних исследованиях.

- За период 5-летнего наблюдения, по сравнению с периодом, предшествующим терапии литием, *уровень заболеваемости (психическими расстройствами) снизился.*
- У некоторых больных, несмотря на успех профилактического лечения в течение ряда лет, стали возникать *обострения почти с той же частотой*, которая была им свойственна до терапии литием.
- У отдельных больных на фоне продолжительной терапии литием формировалась картина *длительно существующих дисфорических состояний умеренной степени.*

Отношение больных и приспособление их к лечению в состоянии ремиссии

Различные показатели отношения больных с биполярным расстройством к необходимости соблюдения режима приема препаратов лития изучались Cochran и Gitlin [32]. Соответствующее анкетирование явилось частью исследования по определению показателей эффективности профилактического лечения литием. Опросник был роздан 146 больным, 48 из которых в итоге были включены в группу для окончательного анализа. Эта работа, по сути, проверяла целесообразность "Теории рассудительного действия" Ajzen и Fishbein, которая предположительно объясняет связь между представлениями о литиевой терапии (отношение, ожидания и пр.) существующими общими социальными представлениями, психологическими стремлениями и самоотчетами больных о соблюдении режима терапии. Согласно этой модели, рассудительное отношение больного к приему лития определяется согласованностью его субъективного отношения к процессу лечения и его представлениями о том, чего от него ждут окружающие в плане осуществления поддерживающей терапии. **Результаты этой работы подчеркивают особое значение взаимоотношений между врачом и больным для выполнения больным терапевтических рекомендаций.** Lerkifker и др. изучали вероятность возникновения побочных явления при проведении профилактической терапии литием или длительного существования каких-

либо остаточных явлений перенесенного аффективного расстройства, которые в совокупности могут влиять на качество социального приспособления больных в состоянии ремиссии [33]. Показатели качества жизни и социального приспособления в четырех избранных областях социального функционирования оценивались у 100 больных в состоянии ремиссии (50 — с биполярным расстройством, 50 — с униполярным), сгруппированных по признаку пола и возраста. Одновременно эти показатели просчитывались в контрольной группе (50 здоровых лиц и 50 больных с личностными расстройствами). Каждый испытуемый оценивал свое удовлетворение качеством жизни, обозначая свое место на десятиступенчатой лестнице (модификация шкалы Самоопределения Cantril). Этим же способом пользовались больные для оценки своего социального приспособления и общего функционирования. Дополнительно лечащий врач или психотерапевт проводил оценку больного тем же способом. Самооценка больных статистически значимо коррелировала с оценкой врача. По показателям самооценки качества жизни больные униполярным и биполярным расстройством не отличались от представителей контрольной группы здоровых, а самооценка больных с личностными расстройствами была значительно ниже.

Больные с аффективной патологией и психически здоровые лица оценивали свое удовлетворение жизнью в настоящее время выше, чем в прошлом. Авторы пришли к заключению, что ни литий как профилактическое средство, ни само аффективное расстройство не влияют на самооценку больных в состоянии ремиссии.

Отдаленные результаты терапии при биполярных и униполярных расстройствах

Сорреп и др. изучали состояние 104 больных биполярным или униполярным рекуррентным расстройством после 10 лет поддерживающей терапии литием с целью определить уровень смертности в связи с появлением сообщений о необычно высоком уровне смертности в этой популяции больных, относимого за счет суицидальных попыток [34]. Большинство отобра-

ных больных соблюдали на протяжении всего этого времени терапевтический режим и при наличии показаний получали дополнительные назначения антипсихотических и антидепрессивных препаратов. Никто из них не совершал суицидальных попыток за этот период, в отличие от больных, не соблюдавших терапевтический режим. Отсутствие суицидов, по мнению авторов, было связано со значительным снижением morbidity, достигнутым осторожным применением лития.

Schou и Weeke опубликовали сообщение о 92 больных датчанах с биполярным расстройством, которые были госпитализированы в первый раз в период между 1969 и 1983 годом и совершили самоубийство до 1 июля 1986 года [35]. Ко времени получения этих данных не существовало никаких способов профилактики суицидов. Больные были подразделены на 7 групп по признаку получаемого лечения и характера болезни. Оказалось, что более 70% больных получали наилучшее из возможного лечения. Авторы пришли к выводу, что врач должен быть насторожен в плане возможного совершения больным суицидальной попытки при указаниях на такие попытки в прошлом, на осложнения в виде признаков алкоголизма и при наличии комплекса невротических и ипохондрических симптомов в состоянии больного. Они высказали следующие рекомендации:

- Вслед за успешно проведенным курсом *электросудорожной терапии* больному следует назначать профилактическую медикаментозную терапию как минимум на 6-12 месяцев, а часто и на протяжении всей жизни.
- *Профилактическое назначение антидепрессантов* должно проводиться исключительно в полных терапевтических дозировках.
- *Профилактическое лечение препаратами лития* больных униполярным расстройством должно обязательно проводиться в случае неудовлетворительных результатов терапии антидепрессантами
- *Психологическая поддержка* является обязательным условием повышения готовности больного соблюдать режим терапии и улучшения его приспособления к окружающим жизненным условиям.

ВАЛЬПРОАТ

Данные об эффективности этого лекарственного вещества в качестве средства поддерживающей и профилактической терапии весьма ограничены. Данные нескольких открытых клинических испытаний свидетельствуют об умеренном или существенном положительном действии вальпроата как в виде монотерапии, так и в комбинации с литием [36]. В справочном руководстве для врачей обращается внимание на то, что эффективность дивалпроэкса не оценивалась в контролируемых испытаниях продолжительностью свыше трех недель [37]. Совсем недавно закончилось обширное рандомизированное исследование с применением двойного слепого метода и плацебо контроля, в ходе которого проводилось сопоставление эффективности дивалпроэкса и лития в профилактике приступов биполярного расстройства. Результаты этого исследования подтвердили существующие данные о лучшей переносимости дивалпроэкса по сравнению с литием. В плане эффективности, которая оценивалась по времени появления фазового маниакального или депрессивного приступа, в работе было показано, что дивалпроэкс и литий обладают преимуществом по отношению к плацебо. Различия в эффективности между плацебо и активным лекарственным препаратом была наиболее выражена у больных с более тяжелым течением заболевания (т. е. у больных, госпитализировавшихся по поводу маниакального состояния более одного раза) [37a].

Возможно, наиболее решающим преимуществом дивалпроэкса над литием является его эффективность в профилактическом и поддерживающем лечении больных с быстрой сменой фаз и со смешанными состояниями. В этом контексте Calabrese и коллеги сообщили о результатах катamnестического наблюдения десяти больных биполярным расстройством с быстрой сменой фаз, которым проводилось лечение дивалпроэксом в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами — стабилизаторами настроения или с антидепрессантами [38].

При использовании дивалпроэкса для профилактики маниакальных эпизодов наличие психотической симптоматики указывает на ме-

нее благоприятный прогноз. Когда этот препарат используется для профилактики депрессивных состояний, то указания на выраженные маниакальные приступы в анамнезе имеют положительное прогностическое значение, а патохарактерологические изменения коррелируют с недостаточной терапевтической эффективностью. Учитывая очевидное свойство этого препарата предотвращать развитие маниакальных эпизодов, эти важные вопросы требуют дальнейшего экспериментального подтверждения (см. разд. "Альтернативные схемы лечения" этой главы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поддерживающая и профилактическая терапия литием и, возможно, другими препаратами - стабилизаторами настроения благоприятно влияет на течение биполярного расстройства. Следовательно, усилия, способствующие соблюдению больным режима приема профилактического лечения, являются неотъемлемой частью любой схемы лечения. Частота возникновения побочных и токсических явлений при лекарственной поддерживающей терапии незначительна, поэтому следует учитывать в первую очередь тяжелые последствия самого заболевания [39]. **Наиболее перспективными в ближайшем будущем станут исследования по изучению возможной эффективности альтернативных схем поддерживающей терапии для больных с терапевтической устойчивостью к активной или долгосрочной терапии литием.**

В последнее время становится ясным, что проблема предотвращения обострений и профилактического лечения больных с аффективными расстройствами является намного более сложной, чем это было принято считать раньше. Это связано со следующими факторами:

- Наличие *психических заболеваний у больного в прошлом и указания на психическую патологию в семейном анамнезе.*
- *Особенности эпизода болезни*, после которого назначается профилактическая терапия.
- Последующая симптоматическая и функциональная *несостоятельность.*

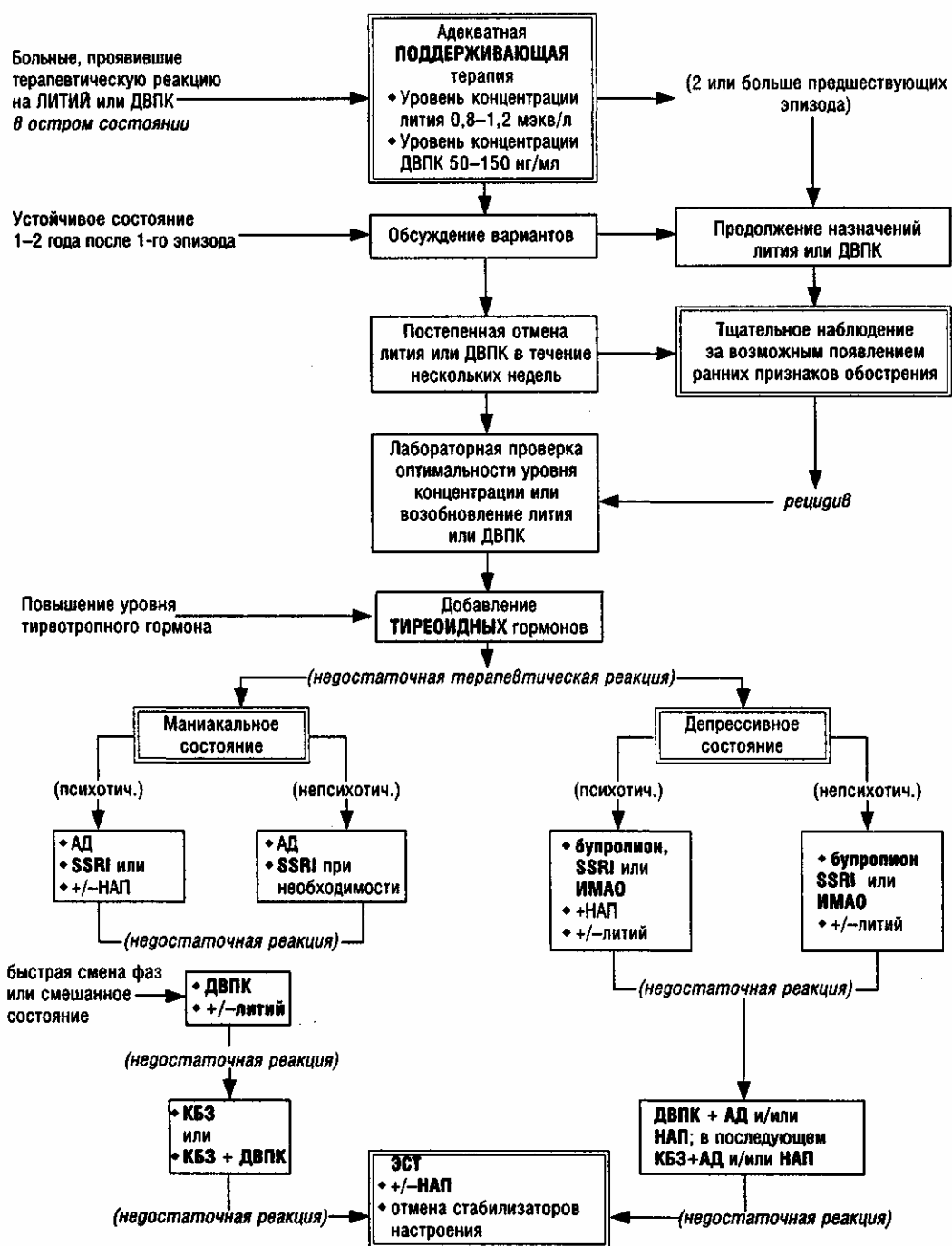


Рис. 10.2. Поддерживающая терапия при биполярном расстройстве: АД — антидепрессанты, НАП — новые антипсихотические препараты

- Неадекватное или слишком щадящее применение комбинированного медикаментозного лечения и психотерапевтических приемов
- Ограниченный набор вариантов *альтернативных схем лечения*.

К положительным моментам можно отнести данные о том, что использование комбинированной терапии (например, литий в сочетании с имипрамином) способствует снижению частоты обострений; ранняя, интенсивная терапия приводит к сокращению продолжительности последующих приступов болезни; новые препараты, такие как карбамазепин и дивалпрокс, могут быть эффективными при лечении некоторых категорий больных биполярным расстройством, устойчивых к стандартным видам терапии. Также достаточно обнадеживающе звучит то, что больные в состоянии ремиссии на фоне поддерживающей терапии литием оценивают свое качество жизни и социальное приспособление в категориях, сопоставимых с оценками здоровых людей.

Очевидно, что задача выработки систематических показателей прогноза болезни и успешности терапии осложняется необходимостью учета множества факторов. Недавнее исследование по оценке прогностического значения психотравмирующих обстоятельств, состояния тиреоидной функции, дополнительного назначения лития, особенностей диагностических подтипов и различных демографических показателей, к сожалению, не позволило выработать систему надежных показателей. Аналогично результаты научных исследований значения поддерживающей и профилактической терапии литием также были очень противоречивыми. В целом можно говорить, что результаты терапии становятся лучше по мере соблюдения больным рекомендованного терапевтического режима и при дополнительном использовании антипсихотических и/или антидепрессивных препаратов или левотироксина. При этом дополнительная социальная поддержка и патронаж, препятствующие психотравмирующему действию жизненных обстоятельств, позволяют предотвращать возможные последующие приступы болезни или значительно уменьшать их выраженность.

Мы разработали схему выбора различных подходов при проведении поддерживающей терапии больных биполярным расстройством (рис. 10.2). Проблемы поддерживающей терапии больных биполярным расстройством, перенесших депрессивный эпизод, обсуждались также в гл. 7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baastup P, Schou M. Lithium as a prophylactic agent. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16: 162-172.
2. Schou M, Thomsen K, Baastup PC. Studies on the course of recurrent endogenous affective disorders. *Int Pharmacopsychiatry* 1970; 5:100-106.
3. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1082-1088.
4. Post RM, Leverich GS, Altshuler L, Mikaluskas K. Lithium-discontinuation refractoriness: preliminary observations. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1727-1729.
5. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al. Comparison of standard and low levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989; 321:1489-1493.
6. Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, Suppes T, Tohen M. Outcome after rapid vs. gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:448-455.
7. Shaw E. Lithium noncompliance. *Psychiatric Ann* 1986; 16: 583-587.
8. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *JAMA* 1990; 264 (19): 2511-2518.
9. Post RM, Weiss SRB. Sensitization, kindling, and anticonvulsants in mania. *J Clin*

Psychiatry 1989; 50 (Suppl 12): 23-30.

10. Mander AJ. Use of lithium and early relapse in manic-depressive illness. Acta Psychiatr Scand 1988; 78: 198-200.
11. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY, Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 665-671.
12. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. Am J Psychiatry 1995; 152: 379-384.

13. Dion GL, Tohen M, Anthony WA, Waternaux CS. Symptoms and functioning of patients with bipolar disorder six months after hospitalization. **Hosp Commun Psychiatry** 1988; 39: 652-657.
14. Baastrup P, Poulsen KS, Schou M, et al. Prophylactic lithium: double-blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. **Lancet** 1970; ii: 326-330.
15. Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. **Arch Gen Psychiatry** 1973; 28: 337-341.
16. Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ. Factors associated with lithium responses in the prophylactic treatment of bipolar manic-depressive illness. **Arch Gen Psychiatry** 1974; 31: 189-192.
17. Mendlewicz J, Fieve R, Stallone F. Relationship between effectiveness of lithium therapy and family history. **Am J Psychiatry** 1973; 130:1011-1013.
18. Stallone F, Shelley E, Mendlewicz J, et al. The use of lithium in affective disorders: III. A double-blind study of prophylaxis in bipolar illness. **Am J Psychiatry** 1973; 130: 1006-1010.
19. Coppen A, Noguera R, Bailey J, et al. Prophylactic lithium in affective disorders, **Lancet** 1971; ii: 275-279.
20. Coppen A, Peet M, Bailey J, et al. Double-blind and open prospective studies of lithium prophylaxis in affective disorders. **Psychiatr Neurol Neu-rochir** 1963; 76: 500-510.
21. Cundall RL, Brooks PW, Murray LG. A controlled evaluation of lithium prophylaxis in affective disorders. **Psychol Med** 1972; 2: 308-311.
22. Persson G. Lithium prophylaxis in affective disorders: an open trial with matched controls. **Acta Psychiatr Scand** 1972; 48:462-479.
23. Mander AJ, Loudon JB. Rapid recurrence of mania following abrupt discontinuation of lithium. **Lancet** 1988; ii: 15-17.
24. Shapiro DR, Quitkin FM, Fleiss JL. Response to maintenance therapy in bipolar illness. **Arch Gen Psychiatry** 1989; 46:401-405.
25. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium car-bonate-imipramine combination. **Arch Gen Psychiatry** 1984; 41:1096-1104.
26. Strober M, Morrell W, Lamport C, Burroughs J. Relapse following discontinuation of lithium

- maintenance therapy in adolescents with Bipolar I illness: a naturalistic study. *Am J Psychiatry* 1990; 147:457-461.
27. Angst J, Weiss P, Grof P, et al. Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 116: 604-614.
 28. Schou M, Bastrup PC, Grof P, et al. Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. *Br J Psychiatry* 1970; 116:615-619.
 29. Grof P, Schou M, Angst J, et al. Methodological problems of prophylactic trials in recurrent affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 116: 599-603.
 30. Aagaard J, Vestergaard P. Predictors of outcome prophylactic lithium treatment: a 2-year prospective study. *J Affective Disord* 1990; 18: 259-266.
 31. Maj M, Pirozzi R, Kemali D. Long-term outcome of lithium prophylaxis in patients initially classified as complete responders. *Psychopharmacology* 1989; 98: 535-538.
 32. Cochran SD, Gitlin MJ. Attitudinal correlates of lithium compliance in bipolar affective disorders. *J Nerv Ment Dis* 1988; 176:457-467.
 33. Lepkifker E, Horesh N, Fluor S. Life satisfaction and adjustment in lithium-treated affective patients in remission. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 391-395.
 34. Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C. Long-term lithium and mortality. *Lancet* 1990; 335:1347.
 35. Schou M, Weeke A. Did manic depressive patients who committed suicide receive prophylactic or continuation treatment at the time? *Br J Psychiatry* 1988; 153: 324-327.
 36. Prien RF, Potter WZ. NIMH workshop report on treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 409-427.
 37. Physicians' desk reference, 51st ed. Montvale, NJ: **Medical Economics**, 1997; 417.
 - 37a. Bowden CL Maintenance strategies for bipolar disorder. Symposium: Management of Bipolar Disorder. Sponsored by the American Psychiatric Association, May 1996, New York, NY.
 38. Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13(4): 280-283.
 39. Schou M. Lithium prophylaxis: myths and realities. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 573-576.

Альтернативные схемы лечения

Существуют определенные проблемы, ограничивающие применение лития как основного средства фармакотерапии аффективных расстройств. К ним относятся:

- *Отставленное проявление действия* при остром фазовом состоянии.
- *Недостаточная эффективность* при тяжелых обострениях маниакальных состояний
- *Неадекватная терапевтическая реакция* (20-40%).
 - Отсутствие реакции.
 - Частичная реакция.
 - Непереносимость лития.
- *Побочное действие.*
 - На тиреоидные функции.
 - На функции почек (например, полиурия).
 - Плохо переносимые побочные явления (например, умственно-речевое торможение, тремор, отеки, увеличение веса).
- *Отказ больного от соблюдения терапевтического режима* (часто в связи с побочными явлениями).

Кроме того, литий может быть малоэффективен в терапии определенных категорий больных аффективными расстройствами, включая:

- Больных с *быстрой сменой фаз* (от 5% до 20% всех больных, страдающих биполярным расстройством).
- *Дисфорические, смешанные и осложненные* маниакальные состояния (до 40% всех эпизодов).
- Наиболее *выраженные по степени тяжести* приступы (например, в сочетании с психотической симптоматикой).
- *Шизоаффективные* расстройства.
- Аффективные расстройства вследствие органического заболевания.
- Маниакальные состояния у *больных пожилого возраста*.
- Больные с *сопутствующим употреблением алкоголя или токсикоманическими* тенденциями.
- *Личностные* расстройства.
- *Олигофрении*.

Следствием этого является постоянное стремление к разработке альтернативных схем лечения для данных категорий больных [1].

Литий обычно является препаратом первого выбора при лечении биполярного расстройства. В последнее время дивалпроэкс также был признан одним из основных препаратов в терапии данного расстройства. Однако сравнение эффективности лития и других противосудорожных препаратов в лечении "терапевтически сложных" больных в рамках контролируемых испытаний никогда не проводилось.

ДРУГИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

В ходе многих исследований проводилось изучение способности противосудорожного препарата *карбамазепина* стабилизировать эмоциональное состояние. Обсуждавшийся ранее *клоназепам* обладает неспецифическим действием на гиперактивность и связанные с ней признаки тревоги. Внимание исследователей привлекают также *ламотриджин* и *габапентин*.

Данные предварительных исследований указывают, что ламотриджин наиболее эффективен при лечении депрессивной фазы биполярного расстройства. Результаты широкого изучения в 40-х годах эффективности использования *фенитоина* при данной патологии оказались отрицательными.

Основанием для использования отдельных противосудорожных препаратов при лечении биполярных расстройств являются следующие факторы:

- *Несоблюдение* больными режима терапии литием в связи с непереносимостью возникающих побочных явлений.
- *Устойчивость или только частичная терапевтическая реакция* к терапии литием.
- Вероятное более эффективное действие в отношении определенных нозологических подтипов.
- *Отсутствие тяжелых осложнений, таких как у антипсихотических препаратов* —

поздняя дискинезия, нейролептический злокачественный синдром, другие экстрапирамидные расстройства, выраженная гипотония. • Комбинированное назначение ДВПК и КБЗ с литием или друг с другом может оказывать усиленное *синергическое терапевтическое действие* на состояние отдельных больных [2].

Карбамазепин

Карбамазепин показан для терапии лобно-височной эпилепсии и пароксизмальных болевых расстройств. Противосудорожное действие КБЗ связано с его способностью уменьшать выраженность постсинаптического реагирования и блокировать посттетаническое потенцирование. Исходный период полувыведения колеблется от 25 до 65 ч, однако в результате способности КБЗ усиливать собственный метаболизм (так называемый аутометаболизм) это время после нескольких недель лечения может сокращаться до 12-17 ч. Первоначально применение препарата в психиатрической практике, основанное на работах двух групп японских исследователей в начале 70-х годов, было направлено на лечение биполярного расстройства [3, 4]. Интересно, что КБЗ имеет химическую структуру, напоминающую имипрамин, и синтезировался как вероятное антидепрессивное средство.

Кстати, FDA одобрило Карбамазепин только для лечения определенных судорожных приступов и пароксизмальных болевых расстройств, но не для терапии аффективных расстройств. Использование лекарств при терапии болезненных состояний, не зарегистрированных в качестве показаний для этих препаратов FDA, является обычной и вполне приемлемой практикой (например, применение антидепрессантов в терапии панических расстройств), однако такие назначения должны всегда обсуждаться с пациентами и их близкими, а результаты этого обсуждения должны быть обязательно соответствующим образом задокументированы (см. также разд. "Осведомленное согласие" гл. 2).

Результаты нашего качественного и количественного анализа эффективности КБЗ при лечении острого маниакального

состояния и применения КБЗ при поддерживающей терапии свидетельствуют, что он является действенным альтернативным средством в тех случаях, когда литий и ДВПК не вызывают необходимой терапевтической реакции. Имеются также доказательства его преимущества при терапии некоторых видов аффективных расстройств, резистентных к терапии литием, хотя объем и качество данных в этом отношении еще явно недостаточны для окончательных выводов.

Показания и противопоказания

Эффективность карбамазепина и направленность его терапевтического действия подобна действию лития, однако, как отмечалось выше, он может превосходить литий при смешанных состояниях, маниакальных состояниях с явлениями дисфории, быстрой смене фаз, а также при наиболее тяжелых фазовых приступах — остро возникающих; психотических; с явлениями агрессивности [5]. Данные об испытаниях карбамазепина с плацебо контролем при лечении острых маниакальных состояний весьма ограничены, более того, нам не известны исследования на эту тему с использованием двойного слепого метода и одновременным плацебо контролем (т. е. исследования первого класса).

Терапевтическая эффективность при терапии острых состояний

Последние обзоры имеющихся публикаций о сравнении эффективности КБЗ или окскарбамазепина с эффективностью плацебо, лития или различных антипсихотических препаратов при лечении острых маниакальных состояний свидетельствуют, что терапевтическая реакция возникает почти у 70% больных [6, 7]. Однако эти сообщения в большинстве своем содержат результаты исследований, которые методически могут быть отнесены только к работам третьего класса (см. гл. 2).

Как уже говорилось, первое контролируемое испытание КБЗ было проведено Dehing (1968), который описал его действие на психопатологическую симптоматику у больных эпилепсией [8]. Он указал, что больные при этом

становились более инициативными и общительными, менее эгоцентричными и упрямыми, а также у них редуцировались проявления дисфории, эмоциональной лабильности, агрессивности и гневливости. Одновременно проявлялось положительное действие на такие состояния, как апатия, депрессия, тревога и ипохондрия. Затем он изучал действие препарата в популяции психически больных, не страдающих эпилептической патологией. У этих больных наблюдались такие состояния, как органическое слабоумие, психотические состояния, отставания в развитии и психопатии, однако больных с биполярными расстройствами не было. Он использовал в своей работе двойной слепой метод и рандомизированное назначение больным КБЗ или плацебо сроком на 1 месяц. Наблюдение за больными, получавшими плацебо, было продолжено и после фазы двойного слепого метода, общее число больных в процессе исследования составило 58 человек. У больных с назначениями КБЗ отмечалось выраженное улучшение по сравнению с теми больными, которые получали плацебо. Но у двоих больных КБЗ вызвал усиление симптоматики.

Dehing провел качественный анализ полученных результатов, согласно которым КБЗ в наибольшей степени положительно влиял на проявления агрессивности и приступы гнева. Важно, что дополнительно к действию стабилизирующему эмоции, напоминающему действие лития, этот препарат обладает и чисто антиагрессивным действием. Вероятно, это означает, что данный препарат оказывает действие на более фундаментальном функциональном уровне, чем действие на определенное психическое расстройство. Таким образом, подобно противовоспалительным средствам это действие может оказаться эффективным при многих заболеваниях с одинаковыми феноменологическими и патофизиологическими проявлениями.

Эффективность карбамазепина/окскарбамазепина в сравнении с плацебо

Post и Uhde (1985) изучали 9 больных с маниакальным состоянием в соответствии с методикой А-Б-А. У троих больных отмечалась выра-

женная терапевтическая реакция на КБЗ и картина обострения при переключении на плацебо; у одного больного реакция на КБЗ была сомнительной, но при отмене препарата возникло обострение состояния; у одного больного проявилась терапевтическая реакция на КБЗ и не наблюдалось обострения при переключении на плацебо и у трех больных не было обнаружено ни четкой реакции на КБЗ, ни последующего обострения при назначении плацебо [9]. При схеме исследования по типу А-Б-А начальный этап в виде назначений плацебо не обеспечивает в истинном смысле контроля и поэтому мы не можем быть уверенными, что улучшение состояния наступило не в результате *изменения фазы заболевания, спонтанной ремиссии, неспецифического влияния* самого факта госпитализации или какого-то *нераспознанного* лекарственного эффекта.

Emrich и др. (1985) назначали шести больным окскарбамазепин — производное карбамазепина. У трех из них проявилась положительная терапевтическая реакция (у одного больного в течение двух разных фазовых приступов) [10]. Однако эти результаты не могут считаться абсолютно объективными, так как в работе не использовалась контрольная группа, а методически исследование можно отнести всего лишь к третьему классу.

Goncalves и Stoll (1985) наблюдали 6 больных, получавших КБЗ, и 6 больных, принимавших плацебо. Однако при лечении этих больных использовалось значительное количество антипсихотических препаратов [И]. Фактически все больные, принимавшие плацебо, дополнительно получали назначения галоперидола, а двое из каждой трех больных — еще один антипсихотический препарат. В группе КБЗ четверо из шести больных принимали дополнительно галоперидол. Результаты терапии больных в группе КБЗ статистически превосходили таковые у больных в группе плацебо, несмотря на более интенсивное использование в последней группе антипсихотических препаратов. С учетом такого интенсивного применения антипсихотических препаратов трудно делать какое-либо заключение об этом исследовании, однако комбинация КБЗ и антипсихотических

препаратов представляется в некоторых случаях достаточно многообещающей схемой лечения.

Эффективность карбамазепина в сравнении с литием

Весомые данные в отношении карбамазепина были получены при сравнительных исследованиях со стандартными лекарственными средствами. Lerer и др. (1987) сравнивали КБЗ с *литием* без какой-либо сопутствующей медикаментозной терапии [12]. Четырнадцать больных был рандомизированно назначен литий и четырнадцать — КБЗ. Улучшение состояния проявилось у одиннадцати, принимавших литий, и только у четырех больных в группе КБЗ. Таким образом, эффективность лития была выше. В другом исследовании Small и др. при сравнении действия лития и карбамазепина у 52 госпитализированных больных с маниакальным состоянием, устойчивым к терапии, пришли к выводу о сопоставимости их терапевтической эффективности [13]. В этом исследовании использовался двойной слепой метод и рандомизированное распределение больных. Наблюдение больных проводилось как в остром состоянии (8 недель), так и в период поддерживающей терапии (до двух лет). При этом можно было отметить тенденцию в пользу лития (по данным анализа числа больных, оставшихся в исследовании до конца намеченного срока, $p < 0,14$).

Эффективность карбамазепина в сравнении с антипсихотическими препаратами

Целесообразность сравнения эффективности карбамазепина с эффективностью *антипсихотических препаратов* определяется данными о преимуществе лития в сравнении с антипсихотическими препаратами при лечении истинного маниакального состояния. В этом плане известно 4 исследования эффективности данных препаратов в лечении острого маниакального состояния, два из которых проводились с использованием рандомизированного распределения больных и двойного слепого метода без дополнительных сопутствующих назначений [14–17]. В этих двух исследованиях первого класса не было обнаружено статистического различия 16*

между эффективностью КБЗ и эффективностью хлорпромазином, что также было подтверждено при мета-анализе обобщенных данных. Нам хотелось бы также отметить, что результаты четырех испытаний с контрольными сравнениями свидетельствуют о статистически значимом преимуществе лития (см. табл. 10.3).

Эффективность карбамазепина в комбинации с другими психотропными препаратами (открытые клинические испытания)

При проведении открытых клинических исследований Okuma и др. (1989) назначали карбамазепин дополнительно к получаемому лечению. В работу вошли 107 больных аффективными расстройствами, 54 больных шизофренией и 26 — шизоаффективным расстройством [17]. Улучшение наблюдалось в 73, 56 и 62% случаев соответственно. В открытом испытании Nolen (1984) КБЗ назначался дополнительно к терапии литием, а также при необходимости использовались антипсихотические и антидепрессивные препараты. В выборку было включено небольшое число больных маниакальным состоянием с явлениями терапевтической резистентности [18]. Kramlinger и Post (1989) назначали КБЗ семи больным маниакальным состоянием различной степени выраженности и впоследствии отметили улучшение состояния в шести случаях (у одного больного состояние ухудшилось) [19]. Исследование проводилось без контрольной группы, поэтому мы не можем быть уверены в том, что такая же реакция не возникла бы спустя некоторое время при самостоятельном приеме КБЗ. Таким образом, отсутствие контроля и незначительная выборка больных не позволяют с полной уверенностью делать выводы о потенцирующем влиянии лития на эффективность карбамазепина.

Эффективность комбинации карбамазепина с антипсихотическими препаратами в сравнении с самостоятельным действием антипсихотических препаратов Klein и др. (1984) дополнительно назначали карбамазепин к галоперидолу при лечении первично госпитализированных психотичес-

ких больных с явлениями двигательной расторможенности и агрессивности (в рамках аффективных расстройств и шизофрении). Они показали, что в группе больных с дополнительным назначением КБЗ улучшение клинического состояния возникло у 19 из 23 больных, по сравнению с 11 из 20 больных в группе с дополнительным назначением плацебо [20]. В своих работах **Botax Mueller и Stoll (1984) и Goncalves и Stoll (1985)** при рандомизированном распределении больных в терапевтические группы и двойном слепом методе наблюдения также продемонстрировали некоторое преимущество дополнительного назначения карбамазепина к галоперидолу в сравнении с эффективностью галоперидола в виде монотерапии [11, 21]. В частности, Mueller показал, что такая комбинация снижает потребность в дополнительном назначении других лекарственных средств.

Эффективность комбинации карбамазепина с антипсихотическими препаратами в сравнении с комбинацией лития с антипсихотическими препаратами

Lenzi и др. (1986) проводили сравнительное наблюдение больных, получавших *карбамазепин или литий*, которым дополнительно назначался *хлорпромазин* [22]. Дополнительное назначение хлорпромазина было показано всем больным в течение 1-й недели, в течение 2-й недели назначения хлорпромазина требовались 14 из 15 больных, а на 3-й неделе — 11 из 15 больных в каждой группе. Таким образом, результаты лечения были одинаковы в обеих группах с единственным отличием в том, что в группе с назначением карбамазепина в течение 1-й недели больным требовалось несколько меньшее количество хлорпромазина. Lusznat и др. также продемонстрировали равную эффективность комбинаций карбамазепина с антипсихотическими препаратами и лития с антипсихотическими препаратами [23]. В научных работах с применением двух активных лекарственных средств для определения терапевтической эффективности дополнительно назначаемого препарата требуется, чтобы все больные получали основной препарат в одинаковой дозировке.

Эффективность при поддерживающей терапии

Несмотря на ограниченность данных, Prien и Gelenberg сделали обзор публикаций по медикаментозной профилактике фазовых приступов при биполярном расстройстве. Они акцентировали свое внимание на работах, рассматривающих схемы лечения, альтернативные терапии литием, в частности, назначение *карбамазепина*, который в этом плане был более изучен [24]. По их мнению, наиболее убедительные доказательства профилактической эффективности карбамазепина были получены в исследованиях следующего типа:

- Лонгитудинальные исследования, в которых испытываемое *лекарственное вещество время от времени отменяется и/или замещается назначением плацебо*.
- Лонгитудинальные исследования с методикой *сравнения по типу "зеркального отражения"*, при котором динамика заболевания на фоне лечения испытываемым лекарственным средством сравнивается с динамикой заболевания за аналогичный промежуток времени, предшествующий началу лечения.
- *Долгосрочные открытые клинические испытания*, оценивающие действие испытываемого лекарственного вещества при назначении его больным, у которых не возникала терапевтическая реакция на традиционные[^] при этом заболевании медикаментозные средства или у которых отмечаются частые обострения.

Они пришли к заключению, что для подтверждения профилактической эффективности и безопасности карбамазепина, а также определения показаний и клинических показателей его действия, требуется проведение тщательно спланированных контролируемых долгосрочных клинических испытаний.

Сопоставление действия этого препарата с действием лития при поддерживающей терапии проводилось в восьми исследованиях с рандомизированным распределением больных и использованием двойного слепого метода, в которых период наблюдения составил в среднем 1,7 года. Общее число больных в этих исследо-

ваниях составило 332 человека. Частота обострений за период наблюдения в обеих группах была одинаковой (табл. 10.11). Однако в этих работах можно было отметить определенные методологические проблемы, в том числе и использование сопутствующих назначений других психотропных препаратов [13, 25-31]. В ходе аналогичного исследования Stuppaek и др. (1993) провели 5-летнее клиническое наблюдение пятнадцати больных униполярными депрессивными состояниями, у которых назначения лития были заменены карбамазепином. По их данным, частота возникновения депрессивных приступов на фоне новых назначений снизилась с 2,11 раз в году до 0,7 раз [32]. В исследовании Lusznat и др. с использованием двойного слепого метода оценивались результаты наблюдения 54 больных с острыми маниакальными состояниями, получавшими терапию карбамазепином или литием [27]. Эффективность препаратов в качестве средства неотложной терапии оценивалась за 6-недельный период наблюдения, а профилактическое действие оценивалось при наблюдении 29 больных этой выборки на протяжении одного года. В дополнительные скорпомощные медикаментозные назначения входили антипсихотические препараты, антидепрессанты и седативные средства. Положительные результаты поддерживающего лечения (т. е. отсутствие признаков обострения в течение года) наблюдались у девяти больных

в группе карбамазепина, в сравнении с пятью больными в группе лития. Авторы отмечают, что неудовлетворительные результаты исследования в обеих группах были связаны с недостаточностью дозировок назначаемых препаратов. Различия в обеих группах не носили статистически значимого характера, однако можно было отметить тенденцию к большей эффективности лития при лечении острого маниакального состояния и преимущества карбамазепина в профилактическом лечении таких больных. Нам бы хотелось вновь подчеркнуть, что имеющиеся данные об эффективности карбамазепина (табл. 10.11) недостаточны для регистрации этих показаний в FDA.

Назначение карбамазепина

Перед назначением КБЗ обычно проводится исследование исходного состояния *гематологических и печеночных функций*, так как побочное действие препарата сказывается на функциях этих двух систем. После исследования исходного соматического состояния назначают начальную дозировку препарата, обычно составляющую 400-600 мг/сут в несколько приемов в течение дня. Повышение дозировки проводится по 200 мг/сут через каждые несколько дней до появления побочных явлений или достижения желаемого терапевтического эффекта. В некоторых случаях в связи с временной плохой переносимостью побочного действия препарата прибегают к

Таблица 10.11.

Эффективность лития в сравнении с карбамазепином при поддерживающем лечении

Исследование	Число больных	Длительность наблюдения, г.	Число больных, перенесших обострение при приеме КБЗ, %	Число больных, перенесших обострение при приеме лития, %	Различие, %
Placidi (1986)	56	3	28	26	-2
Watkins	37	1,5	68	56	-13
Lusznat	29	1	64	80	16
Stoll (1989)	98	1	46	52	4
Cabrera	10	2	25	0	-25
Small (1991)	16	2	100	88	-13
Coxhead	28	1	46	53	7
Simhandl	58	2	59	43	-16
Итого	332	1,7	55	49	-в

Адаптировано по: Janicak PG, Daw's JM, Preskorn SH, Ayd FJ Jr. *Principles and practice of psychopharmacotherapy*. Baltimore: **Williams & Wilkins, 1993.**

снижению первоначальной дозировки или используют менее интенсивное наращивание дозировок. Терапевтически приемлемым уровнем концентрации препарата в крови при использовании его как антиконвульсанта считается уровень в 4-12 мкг/мл. Оптимальный уровень концентрации препарата в крови при терапии маниакальных состояний к настоящему времени еще не определен. Предварительные данные свидетельствуют о существовании зависимости между клинической реакцией и уровнем концентрации в спинномозговой жидкости основного эпоксидного метаболита карбамазепина. Таким образом, в настоящее время нельзя полагаться на какие-либо значения концентрации препарата в крови, а постепенное повышение дозировки следует соотносить с динамикой клинического состояния и выраженностью побочных явлений. Тем не менее проведение лекарственного мониторинга карбамазепина необходимо в первые недели его приема для количественной оценки процесса аутометаболизма и возможных в связи с этим клинически значимых явлений лекарственного взаимодействия.

Клинический пример: Больная, 23 года, длительно страдающая биполярным расстройством (со смешанными эпизодами и быстрой сменой фаз), устойчивым к терапии литием, была госпитализирована в остром маниакальном состоянии. Она принимала литий, карбамазепин и трифлуоперазин. Концентрация лития в крови находилась в пределах терапевтически оптимального уровня, а уровень концентрации карбамазепина составлял всего 5 мкг/мл. После ограниченного периода полной отмены лекарственных назначений больная стала получать дивалпроэкс. На фоне терапевтически оптимального уровня концентрации ДВПК в крови у нее стали нарастать признаки изменения сознания, тошнота, рвота. Она была вновь переведена на назначения карбамазепина и низких дозировок трифлуоперазина. Терапевтическая реакция была минимальна при концентрации КБЗ в крови в 6-10 мкг/мл, однако после постепенного повышения этого уровня до 12-14 мкг/мл произошла значительная стабилизация эмоционального фона. После отмены антипсихотического препарата состояние больной оставалось ста-

бильным и она была выписана для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Сама по себе описанная последовательность назначений свидетельствует в пользу терапевтической эффективности высокого уровня концентрации КБЗ в крови, однако с учетом описанной у данной больной быстрой смены фаз все же нельзя исключить вероятность спонтанного улучшения состояния.

ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНАЯ ТЕРАПИЯ

ЭСТ является единственным истинным бимодальным видом терапии в том смысле, что она одинаково эффективна как при маниакальной, так и при депрессивной фазах заболевания. Первоначально показанием для ЭСТ считались выраженные депрессивные состояния, устойчивые к медикаментозному лечению. Однако данные об эффективности этого вида терапии при лечении острых маниакальных состояний, особенно с явлениями расстроенного сознания, появились еще в 40-х годах [33-35]. Исходя из клинического опыта следовало бы ожидать, что ЭСТ купирует маниакальное состояние значительно быстрее, чем литий. Следовательно, ЭСТ на ранних этапах лечения обладает преимуществом по сравнению с литием. Но все же окончательные результаты лечения маниакальных состояний с помощью ЭСТ выглядят проблематично, и несомненно одно — следует продолжать научные исследования в этом направлении. Именно в этом плане Schnur и коллеги (1992) в группе из восемнадцати больных маниакальным состоянием проанализировали возможность существования взаимосвязи между различными признаками в состоянии больного до лечения и терапевтической реакцией на ЭСТ. Они показали, что тяжесть состояния не имеет прогностического значения, а такие признаки, как гневливость, раздражительность и недоверчивость могут ассоциироваться с недостаточной терапевтической реакцией на ЭСТ [36].

Клинический пример: Состояние больной, 28 лет, на фоне приема лития оставалось ста-

бильным в течение нескольких лет. Назначения лития были отменены после того, как больная забеременела. Спустя несколько недель она была госпитализирована с явлениями выраженного обострения маниакального состояния и терапевтической устойчивостью к хлорпромазину (дозировка достигала 1200 мг/сут). После курса ЭСТ эмоциональное состояние больной стало уравновешенным, а поддерживающая дозировка хлорпромазина составила 50-100 мг/сут (минимальная дозировка с учетом состояния беременности). Роды и послеродовой период протекали нормально, однако назначения лития не возобновлялись, так как ребенок был на естественном вскармливании. Несколько недель спустя она вновь была госпитализирована по поводу депрессивного состояния, которое было купировано повторным назначением ЭСТ. Затем ребенок был переведен на искусственное вскармливание и больная возобновила прием лития. Состояние больной оставалось благополучным на протяжении одного года.

Получить осведомленное согласие больного на проведение того или иного курса лечения бывает сложно при неотложных состояниях. В этих случаях для получения разрешения можно обращаться в суд (см. разд. "Осведомленное согласие" гл. 2).

Эффективность

Начиная со середины 70-х годов стали появляться данные клинических исследований (без проведения контрольных сравнений) (McCabe и др., 1977; Black и др., 1987), в которых сообщалось об эффективности ЭСТ, превосходящей или сопоставимой с действием антипсихотических препаратов и лития [37,38]. Позже Small и др. (1988) продемонстрировали одинаковое улучшение клинического состояния больных, леченных литием или билатеральной ЭСТ [39]. Более того, клиническое состояние больных, леченных ЭСТ, на 6-й, 7-й и 8-й неделях наблюдения было значимо лучше, чем состояние больных, принимавших литий. Катамнестическое наблюдение больных обеих групп на протяжении двух лет не выявило каких-либо различий в частоте обострений и повторных гос-

питализаций. Они пришли к заключению, что билатеральная ЭСТ является эффективным и безопасным способом терапии острого маниакального состояния, который может быть показан больным с явлениями непереносимости лития или в случаях особой остроты и тяжести состояния, когда больной представляет непосредственную опасность для самого себя. При внимательной оценке данной работы можно было выявить определенные методические сложности (сопутствующее назначение большим антипсихотических препаратов, последующее использование лития после проведения курса ЭСТ, назначение ЭСТ на разных этапах стационарного лечения). Таким образом, о результатах лечения с уверенностью можно было говорить только в отношении первых трех недель сравнительного исследования. Анализ результатов лечения в обеих группах за этот период свидетельствовал об отсутствии различий в эффективности этих двух способов терапии. Однако и эти выводы могут оказаться относительными, поскольку большинство больных получали сопутствующие назначения антипсихотическими препаратами.

Недавно Mukherjee и сотр. обобщили данные за последние 50 лет о применении ЭСТ в терапии острых маниакальных состояний. Значительное улучшение состояния или полная ремиссия проявились у 80% из общего числа больных (600 человек) [35].

Назначение электросудорожной терапии

Правила назначения ЭСТ при лечении острых маниакальных состояниях такие же, как и при использовании этого метода в лечении депрессивных расстройств (см. гл. 8). Имеются некоторые свидетельства, что в течение курса ЭСТ следует отменять литий вследствие возможного повышения его нейротоксического действия. Последние публикации указывают, что средством первого выбора должна являться билатеральная, а не унилатеральная недоминантная ЭСТ, однако это мнение разделяют далеко не все [40]. Milstein и др. (1987) в ходе исследования с применением контрольной группы и частично слепого метода рандомизировано назначали

больным литий или ЭСТ на период до восьми недель [41]. Первоначально была использована унилатеральная недоминантная ЭСТ, однако после того, как у больных в этой группе не появились признаки терапевтической реакции, исследователи стали применять билатеральную ЭСТ. Статистическое и клиническое сравнение результатов терапии было основано на оценке именно билатеральной ЭСТ. В конечном счете анализ результатов за 2-месячный период наблюдения показал, что эффективность ЭСТ была выше, чем эффективность лития.

Осложнения

Центральный и периферический механизм действия ЭСТ, а также сопутствующие осложнения были обсуждены подробно в разделах, касающихся применения ЭСТ в терапии депрессивных состояний (см. гл. 8).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СПОСОБЫ ТЕРАПИИ

Блокаторы кальциевых каналов

Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов; ингибиторы внутриклеточного притока) используются прежде всего для лечения сердечно-сосудистых нарушений (например, наджелудочковая аритмии, острая сердечная боль и артериальная гипертензия). Ингибиторы ионов кальция, такие как верапамил, проявляют свое действие, модулируя поступление Ca^{2+} через клеточную мембрану и, таким образом, влияя на функции организма, связанные с кальцием. В последнее время с учетом общего механизма действия лития и препаратов этого класса (в том числе и их влияния на функции Ca^{2+} ионов), началось исследование возможностей применения антагонистов кальция при лечении маниакальных состояний. Свидетельства их эффективности основываются на данных одного небольшого исследования (5 больных) и двух работах с проведением частичного контроля. В рамках другого исследования (вероятно, с проведенным контролем) были получены отрицательные результаты. Мы провели 3-не-

дельное сравнительное исследование с использованием двойного слепого метода, при котором 35 стационарным больным с острым маниакальным состоянием назначались верапамил (до 480 мг/сут) или плацебо. По нашим данным, верапамил не обладал терапевтической эффективностью при лечении подобных состояний. Post и коллеги высказали предположение, что антагонисты кальция, блокирующие разницу потенциалов, такие как нимодипин, обладают большей эффективностью, в особенности при лечении больных со сверхбыстрой сменой фаз (т. е. изменение фаз каждые несколько недель или каждые несколько часов) [42]. Частично это связано с тем, что этот препарат легче проникает через гематоэнцефалический барьер, чем верапамил.

Терапевтическая эффективность

Эффективность верапамила в сравнении с плацебо

Dubovsky, сравнивая эффективность верапамила и плацебо, в ходе перекрестного рандомизированного исследования наблюдал уменьшение выраженности признаков мании под действием верапамила у семи больных [43]. К сожалению, одному больному не удалось провести перекрестное назначение плацебо. Из оставшихся шести больных у пяти наблюдалось быстрое улучшение состояния на фоне приема верапамила, а у одного отмечалась тенденция к улучшению состояния. К сожалению, один из семи пациентов не наблюдался на этапе плацебо. Пять показали относительно выраженную положительную реакцию на верапамил, а у шестого наблюдалась тенденция к улучшению. У больного, которому не назначалось плацебо, также проявилась положительная терапевтическая реакция на верапамил. Эти данные могут свидетельствовать о терапевтической эффективности верапамила.

В процессе одностороннего слепого перекрестного исследования Giannini и др. (1984), сравнивали эффективность верапамила, лития и плацебо при лечении двенадцати больных маниакальным состоянием [44]. По результатам этого исследования трудно делать какие-либо

выводы, потому что непонятно, насколько острым было состояние больных, а месячный период наблюдения явно недостаточен для оценки профилактического действия препаратов. Все же перекрестная методика исследования позволяла высказать предположение о преимуществе верапамила. Иными словами, состояние больных на фоне приема верапамила изменялось от степени умеренной выраженности до качественной ремиссии, а при переводе больных на плацебо в течение 10 дней состояние у них вновь ухудшалось. Последующее назначение лития на 30 дней также вызывало улучшение клинического состояния.

Dose и коллеги, используя методику А-Б-А, сравнивали верапамил с плацебо при лечении восьми больных [45]. У семи больных проявилась положительная терапевтическая реакция различной степени выраженности, а у пяти из них симптоматика возобновилась при переводе на плацебо. У двух больных использовались дополнительные назначения антипсихотических препаратов, а у одного — назначения лития.

Эффективность верапамила в сравнении с другими психотропными препаратами

Garza-Trevino и др. (1992) недавно провели 4-недельное рандомизированное двойное слепое исследование по сравнению верапамила и лития при лечении острого маниакального состояния. Они не обнаружили ни статистических, ни клинических различий в действии этих препаратов [46]. Эти результаты трудно интерпретировать, так как в сообщении отсутствовали данные о времени назначения и количестве дополнительных скоропомощных лекарственных средств (например, галоперидола, лоразепама). Известно, что больным, принимавшим верапамил, эти дополнительные препараты пришлось назначать в большем количестве.

Arkona? и сотр. сравнивали действие верапамила и лития при лечении пятнадцати больных маниакальным состоянием в рамках перекрестного исследования с использованием двойного слепого метода и рандомизированного распределения больных (4 недели лечения литием или верапамилем, затем 10 дней плаце-

бо с перекрестным назначением противоположного активного лекарственного вещества) [47]. Состояние больных улучшалось на фоне приема лития и ухудшалось в период применения верапамила. Эта, методически совершенная работа, к сожалению, не подтвердила результаты предыдущих исследований. Однако изложение этой работы существует только в форме тезисов, и, возможно, для окончательных выводов следует дождаться полной публикации.

Giannini в ходе перекрестного исследования с рандомизированным распределением больных сравнивал эффективность верапамила и клонидина при лечении 24 больных. Результаты этого исследования свидетельствуют в пользу большей эффективности верапамила, хотя автор при этом не использовал стандартизованные шкалы количественной оценки изменения психического состояния [48].

Hoschl и Kozeny наблюдали больных с маниакальным состоянием, среди которых 12 больных получали назначения верапамила, 24 — антипсихотических препаратов, 11 — комбинированное лечение антипсихотическими препаратами и литием [49]. Они показали, что степень улучшения состояния больных была сопоставима во всех трех группах.

Последние данные об эффективности препарата основываются на наблюдении 6 больных в рамках двойного слепого исследования и 8 больных в рамках исследования третьего класса с использованием схемы назначения терапии по типу А-Б-А. Мы недавно завершили исследование с использованием двойного слепого метода и плацебо контроля по изучению эффективности верапамила в терапии острого маниакального состояния (Janicak и др., неопубликованные данные). Это исследование включало 33 стационаризованных больных с признаками острого маниакального состояния, которые получали на протяжении трех недель назначения верапамила или плацебо. Общие результаты терапии не продемонстрировали существенной разницы в эффективности плацебо и верапамила. Однако у некоторых больных наблюдалась незначительная положительная реакция на верапамил. Мы пришли к заключению, что, если этот препарат и обладает терапевтической эф-

фективностью, то она проявляется у немногочисленной подгруппы больных маниакальным состоянием. Возможно, что другие препараты этого класса (например, нимодипин), лучше проникая через гематоэнцефалический барьер, обладают большей терапевтической эффективностью.

Сообщения о клинических наблюдениях применения верапамила

Несколько сообщений о клинических случаях применения верапамила не подтвердили предположения о его вероятных аниманиакальных свойствах. Например, Barton и Gitlin (1987) не наблюдали признаков улучшения у восьми больных, леченных верапамилем по поводу острого маниакального состояния [50]. В противоположность этому в нескольких клинических сообщениях описывается положительная терапевтическая реакция на верапамил у больных с признаками гипоманиакального состояния. Dubovsky замечает, что опыт применения верапамила при лечении спонтанно возникающих маниакальных состояний у больных, резистентных к терапии литием, не вызвал у него энтузиазма.

Назначение верапамила

В сообщениях о положительном аниманиакальном действии верапамила приводятся дозировки этого препарата от 80 мг два раза в день до 160 мг три раза в день. Обычной начальной дозировкой является 80 мг препарата 2-3 раза в день, которая затем быстро наращивается, но при этом не должна превышать 480 мг/сут (по данным Dubovsky и Giannini некоторые больные могут хорошо переносить показанные им дозировки до 640 мг/сут). Назначения препарата обычно хорошо переносятся больными и не требуют каких-либо специальных лабораторных исследований.

Норадренергические препараты

Клонидин

Этот α_2 -норадренергический агонист пресинаптических рецепторов зарегистрирован FDA как гипотензивное средство. Основанием для использования клонидина при лечении мани-

кальных состояний является катехоламинавая теория (Bunney и Davis, 1965; Schildkraut, 1965), в которой высказывается предположение о гиперфункции норадренергической системы, ведущей к возникновению маниакального состояния [51, 52]. Следовательно, лекарственное вещество, способное снижать уровень центральной норадренергической активности, может обладать терапевтическим действием в отношении маниакальных состояний. Ограниченные данные клинических испытаний указывают на возможное положительное терапевтическое действие этого препарата на самых ранних этапах возникновения острого маниакального состояния при назначении его как в виде монотерапии, так и дополнительно к антипсихотическим средствам. Результаты проведенного нами двойного слепого исследования с плацебо контролем не подтверждают представлений об эффективности клонидина при назначении его в виде монотерапии больным маниакальным состоянием средней и тяжелой степени выраженности [53]. Интересно, что сходные теоретические представления легли в основу не совсем удачных клинических испытаний аналогичного плана р-блокатора пропранолола [54-56].

Терапевтическая эффективность

Ряд открытых клинических испытаний первоначально продемонстрировал положительные результаты использования клонидина в терапии маниакальных состояний. Например, Jouvent и др. (1980) наблюдали выраженное улучшение состояния у трех из восьми больных биполярным расстройством и частичное улучшение у других трех больных при проведении открытого испытания клонидина в дозировках от 0,15 до 0,45 мг/сут [57]. Однако больные при этом принимали и другие назначения (дроперидол, диазепам, хлорпромазин и литий).

У трех больных наблюдалось быстрое формирование полной ремиссии после дополнительного назначения клонидина в дозировках от 0,4 до 0,8 мг/сут [58]. Hardy и др. (1986) в процессе лечения 24 первично госпитализированных больных с острым маниакальным состоянием назначали клонидин (от 0,45 до 0,9 мг/сут) дополнительно к дроперидолу (25-

50 мг перорально) и литию, который продолжали принимать некоторые больные [59]. В течение первых пяти дней у тринадцати больных наблюдались признаки существенного или частичного улучшения состояния. У четырех больных при относительно высоких дозировках препарата (0,75-0,9 мг/сут) проявилось ухудшение состояния, в частности, усилились агрессивность и гневливость. После отмены препарата состояние этих больных вновь улучшилось. В другом сообщении говорилось о формировании быстрой терапевтической реакции у трех маниакальных больных при добавлении клонидина (0,2-0,4 мг/сут) к принимаемым препаратам [60].

Имеются также данные о трех независимых исследованиях с частичным контролем по поводу применения клонидина в лечении острого маниакального состояния [48, 61, 62]. В ходе первого исследования одиннадцати больным клонидин назначался в средней дозировке 1,2 мг/сут (17 мкг/кг в сутки) в три приема с соблюдением принципа двойного слепого наблюдения. В рамках этого принципа больному и лечащему врачу говорилось, что капсулы могут содержать или не содержать активное вещество, тогда как все больные получали клонидин. При этом больные не принимали никаких сопутствующих препаратов. Спустя 25 дней у всех больных отмечалось значимая редукция симптоматики, согласно показателям по шкале мании Biegel-Murphy (Biegel-Murphy Manic State Ratings). У всех восьми больных, прекративших прием препарата, возникло обострение. В некоторых случаях возникали явления гипотонии и седации, которые в целом хорошо переносились больными. Во время второго двойного слепого перекрестного исследования проводилось сравнение клонидина (17 мкг/кг в сутки) и ве-рапамила (80 мг четыре раза в сутки). Лекарственные вещества назначались 20 больным-мужчинам, страдающим маниакальным состоянием, в два 20-дневных периода, между которыми соблюдался 5-дневный плацебо период. Верапамил проявлял в большей степени антиманиакальное действие и не вызывал никаких побочных явлений по сравнению с клонидином, который к тому же вызывал выраженную гипо-

тонию. В ходе третьего исследования применялась такая же схема, как и в предыдущей работе, только сравниваемым препаратом был литий, каждый период перекрестного лечения составлял 30 дней с 15-дневным переходным плацебо периодом. Дозировка клонидина вновь составляла 17 мкг/кг в сутки, а дозировка лития соответствовала уровню концентрации препарата в крови 1,2 мэкв/л. После первого 30-дневного периода литий статистически значимо превосходил по своей эффективности клонидин, а во втором периоде эффективность препаратов была одинакова при сохранении некоторой тенденции в пользу лития. По материалам этого исследования не совсем ясно, находились ли больные в состоянии обострения или речь шла о поддерживающем лечении. Время наблюдения было явно недостаточным в плане оценки профилактической эффективности препарата.

Как отмечалось выше, в ходе единственного двойного слепого исследования клонидина с параллельным плацебо контролем Janicak и др. (1989) наблюдали группу госпитализированных больных с острым маниакальным состоянием, у многих из которых отмечалась сопутствующая психотическая симптоматика [53]. После отмены медикаментов на неделю больным на две недели рандомизировано назначали либо клонидин, либо плацебо. Намерение состояло в том, чтобы установить, имеет ли клонидин самостоятельные антиманиакальные свойства, поэтому больные не получали никаких сопутствующих назначений психотропных препаратов. К сожалению, улучшение состояния больных в обеих группах было минимальным и не имело существенной динамики, а у некоторых больных в группе клонидина возникали побочные явления в виде гипотонии и кожных высыпаний. Дозировки клонидина в среднем составляли 0,5 мг/сут. К другим возможным способам применения клонидина, которые не рассматривались в этих исследованиях, можно отнести вероятное положительное действие при его дополнительном назначении (вместо антипсихотических препаратов) к литию или антиконвульсантам, а также определенное действие при его назначении больным с умеренным проявлением признаков мании.

Другие схемы лечения

Проводилось исследование ряда потенциально клинически эффективных и представляющих научный интерес способов лечения. К ним относятся:

- Холиномиметические средства.
- Препараты, повышающие функциональную активность серотонина (например, предшественник медиатора — L-триптофан).
- Психостимуляторы (такие как амфетамины и метилфенидат).
- Атипичные антипсихотические препараты (например, клозапин).

Нам хотелось бы подчеркнуть, что применение всех этих препаратов представляет большой теоретический и практический интерес, однако в настоящее время их нельзя отнести к стандартным методам лечения фазовых аффективных расстройств.

Холиномиметические средства

Данные ранних исследований указывают на то, что физостигмин может усиливать холинергическую активность, а также вызывать временное уменьшение выраженности симптомов маниакального состояния. Положительное терапевтическое действие веществ-прекурсоров (например, лецитина), ингибиторов холинэстеразы (например, физостигмин) или препаратов с холиномиметическим действием (например, бетанекол) было частично описано в работах Janowsky и др. (1972), которые послужили основанием для теории холинергического-норад-ренигического равновесия [63]. Интересно, что литий также способен повышать концентрацию холина в эритроцитах и повышать холи-нергическую активность в ЦНС [64].

Серотонинергические средства

Имеются ограниченные данные о том, что предшественник серотонина аминокислота L-триптофан может обладать самостоятельным антиманиакальным действием или повышать общую терапевтическую реакцию в комбинации с другими антиманиакальными средствами. К сожалению, появление различных примесей при производстве этого препарата привело к слу-

чаям заболевания эозинофильной миалгией. В связи с этим препарат в настоящее время снят с производства.

Вероятное антиманиакальное действие связано с экспериментально подтвержденным повышением синтеза серотонина при пероральном приеме L-триптофана (1-4 г). В трех из четырех исследований с использованием двойного слепого метода были получены положительные результаты, которые подкрепляют предположения о новом эффективном способе лечения (в том случае, если будет разрешена проблема с побочными явлениями) [65].

Фенфлурамин также является агонистом серотонина и может рассматриваться как потенциальное психотропное средство, однако пока что для подтверждения его вероятного антиманиакального действия данных явно недостаточно [66].

Психостимуляторы

Известны единичные сообщения о клинических наблюдениях и испытаниях с незначительной выборкой больных по оценке эффективности психостимуляторов при купировании явлений возбуждения в рамках маниакальных фазовых приступов. Это на первый взгляд парадоксальное действие подобно их положительному эффекту при гиперактивности у детей [67]. Теоретическим основанием может являться вероятные не прямое действие этих препаратов, ведущее к усилению активности серотонина.

Новые «типичные» антипсихотические препараты

В ранних сообщениях указывалось на положительное действие клозапина на клиническое состояние больных с аффективными расстройствами (например, биполярное или шизоаффективное расстройства), у которых отмечались явления устойчивости к традиционным методам лечения [68-70]. Более того, большинство этих больных сохраняло на протяжении 3-5 лет высокое качество социально-психологического функционирования.

Возможное значение новых атипичных антипсихотических препаратов в качестве основного или дополнительного средства тера-

пии эмоциональных расстройств требует дальнейших исследований [68, 71, 72]. К теоретическим обоснованиям относятся дифференцированное действие клозапина на определенные подтипы дофаминовых рецепторов (например, относительно избирательное действие на D₄ рецепторы, которые максимально сконцентрированы в лимбической системе) и более значительный антагонизм к серотонину у клозапина и рисперидона, чем у традиционных нейролептиков [73]. Если эти данные найдут подтверждение при проведении контролируемых испытаний, то клозапин, рисперидон и другие новые антипсихотические препараты могут занять очень важное и особое место среди препаратов, используемых для лечения тяжелых психотических и/или терапевтически резидентных аффективных расстройств.

В отношении дофаминовой системы Swerd-low пишет, что дофаминовая дисфункция в подкорковых отделах имеет отношение к возникновению симптомов эмоционального расстройства, в частности, к нарушению целенаправленности поведения и восприятию стимулов подкрепления [74]. Однако автор комментирует, что в формировании этих психических признаков имеет значение не только расстройство дофаминовой системы. Роль дофаминовой системы в возникновении сложных расстройств эмоциональной, познавательной и двигательной сфер при депрессии следует рассматривать в комплексе взаимодействия различных отделов и систем ЦНС (например, корковых, стриарных и таламических отделов).

В отношении системы серотонина Kesk и др. приводят ряд доказательств тимолитического действия клозапина (и, возможно, других препаратов с аналогичными свойствами), которые так или иначе связаны с антагонизмом этого лекарственного вещества к 5-HT₂ рецепторам [75]. К таким доказательствам относится следующее:

- Эти рецепторы участвуют в проявлении *действия стандартных антидепрессантов*.
- В большинстве экспериментальных работ с использованием методики *радиоизотопного исследования тромбоцитов* указывается на значительное увеличение количества участков связывания с этими рецепторами у боль-

ных с депрессивным расстройством, не принимавших медикаментозные назначения, по сравнению со здоровыми людьми. • Результаты биопсии мозга умерших больных, страдавших депрессивным расстройством и не принимавших лекарства, также свидетельствуют об увеличении числа этих рецепторов в головном мозге по сравнению с их количеством у людей, не страдавших этой патологией.

В заключение авторы полагают, что эти данные говорят в пользу теории повышения чувствительности постсинаптических серотонинергических рецепторов, которая впервые была предложена Aprison и др. [76].

Клозапин: клинические испытания при лечении острых аффективных расстройств

Owen и др. провели открытое клиническое испытание клозапина с назначением шадающих дозировок при лечении 37 хронических психотических больных (25 больных шизофренией; 12 — шизоаффективным расстройством) [77]. В целом клозапин вызвал значительное улучшение психопатологических признаков по показателям Шкалы краткой оценки психопатологических признаков (BPRS). При окончательной оценке сумма показателей по этой шкале у шизоаффективных больных была значительно ниже, чем у больных шизофренией.

McElroy и ее сотр. изучали особенности терапевтической реакции у 85 больных, включая 14 больных *биполярным расстройством* с психотическими включениями, которым назначался клозапин в течение шести недель [78]. Частота возникновения терапевтической реакции у больных шизоаффективным расстройством и биполярным расстройством с дополнительной психотической симптоматикой была значительной (почти 90%) и существенно выше, чем в группе больных шизофренией (46%).

Suppes и др. успешно назначали клозапин при лечении семи *терапевтически устойчивых психотических больных с атипичным (дисфорическим) маниакальным состоянием* [68]. Они сообщили, что в течение последующих 3-5 лет у всех больных сохранялся высокий уровень социального функционирования,

а 6 больных, продолжавших получать клозапин, за этот период повторно в больницу не поступали. Впоследствии эти же авторы сообщили об успешном применении клозапина у трех непсихотических больных биполярным расстройством с быстрой сменой фаз. В связи с этим они высказали предположение о том, что этот препарат помимо антипсихотических свойств, вероятно, может стабилизировать эмоциональный фон [71]. В одном из последних сообщений **Frankenburg на примере применения клозапина и лоразепама у непсихотического больного биполярным расстройством** рассуждал о широком спектре действия препарата при использовании его при лечении больных аффективными психотическими расстройствами с терапевтической устойчивостью или непереносимостью к стандартным терапевтическим средствам [79]. **Privitera и др.** сообщили о наблюдении больного биполярным расстройством II типа в депрессивном состоянии, в котором терапевтическая реакция на клозапин была выше, чем на большинство применяемых при таком аффективном расстройстве препаратов [80].

В другом сообщении говорится, что комбинация клозапина и вальпроата может обладать высокой эффективностью и хорошо переносится большинством больных [81]. Мы предпочитаем избегать применения комбинаций клозапина и карбамазепина в связи с возможным резким снижением количества лейкоцитов, а также сочетания клозапина и бензодиазепинов из-за возможных респираторных расстройств [82].

Рisperидон: клинические испытания при лечении острых состояний

Hillert и др. при лечении десяти больных шизо-аффективным расстройством в депрессивной фазе показали, что рisperидон обладает *антипсихотическим и антидепрессивным действием* [1'2]. В открытом клиническом пилотажном исследовании они назначали препарат на протяжении шести недель в дозировках от 2 до 10 мг/сут и наблюдали существенное улучшение как психотической симптоматики (у всех больных), так и общего клинического состояния (у семи больных). В двух случаях больным

требовалось назначение антипаркинсонических препаратов.

Dwight и др. сообщают о своем опыте применения рisperидона при лечении восьми ши-зоаффективных больных (у шести больных — биполярное течение, у двоих — депрессивный тип) [83]. У всех шести больных с расстройством биполярного типа сразу после назначения рisperидона появились или усилились признаки мании (в среднем на 7 ± 3 день при средней дозировке 7 ± 1 мг/сут). В этом плане **O'Coinin и др.** также сообщают о случае лечения больной параноидной шизофренией, которая была госпитализирована в остром психотическом состоянии [84]. На третий день пребывания в стационаре в связи с отсутствием реакции на тиоридазин и хлорпромазин ей был назначен рisperидон в дозировке 6 мг/сут. К концу первой недели лечения у нее возникли признаки гипомании, которые исчезли после отмены рisperидона.

Goodnick недавно опубликовал сообщение о двух больных биполярным расстройством в остром маниакальном состоянии, у которых отмечались явления непереносимости лития, но возникала положительная терапевтическая реакция на назначения рisperидона [85]. Автор также высказывает предположение, что способность рisperидона блокировать серотонин-2 рецепторы делает возможным применение этого препарата при лечении как маниакального, так и депрессивного психотических состояний.

Jacobsen в ходе открытого клинического испытания изучал способность рisperидона купировать психотическую симптоматику, явления ажитации и быстрой смены фаз при лечении больных, состояние которых соответствует критериям DSM-IV для биполярного расстройства I и II типа и депрессивного расстройства, при которых наблюдается психотическая симптоматика и двигательные нарушения, ассоциируемые с этими расстройствами [86]. Состояние некоторых больных, вошедших в группу исследования, также соответствовало критериям DSM-IV для обсессивно-компульсивного расстройства. После лечения у 85% больных (т. е. 17 из 20) патологическое состояние купировалось полностью или частично. Автор приходит к заключе-

нию, что рисперидон может успешно применяться при лечении определенных категорий больных аффективными расстройствами. Но, поскольку в этой работе не проводилось сравнительных исследований, нельзя говорить о возможных преимуществах рисперидона по сравнению со стандартными нейролептиками. Клинические данные, которые приводят Singh и Catalan, позволили им предположить, что рисперидон может обладать терапевтической эффективностью и безопасностью при лечении больных *СПЩом с вторичной психотической и маниакальной симптоматикой* [87].

Клозапин:

лонгитудинальные исследования

В ходе клинического исследования Vanov и др. показали, что клозапин обладает терапевтической эффективностью в процессе длительного лечения аффективных расстройств и, в частности, больных, терапевтически устойчивых к стандартным способам лечения [88]. Согласно анализу историй болезни, авторы выделили 193 больных с явлениями терапевтической устойчивости, включая:

- 52 больного с биполярным расстройством.
- 14 больных с униполярным расстройством.
- 40 больных шизофренией.
- 81 больной с шизоаффективным расстройством.
- 6 больных с другими состояниями.

Эти больные, принимавшие клозапин, наблюдались в среднем 18,7 месяцев. Оценка проводилась с помощью структурированного интервью специалистами, не посвященными в исходный диагноз. Положительная динамика в состоянии больных с аффективными расстройствами была такой же, как и в группе больных шизофренией, с несколько большей положительной тенденцией в отношении маниакальной симптоматики по сравнению с депрессивной. Можно также отметить, что уровень социального функционирования был выше среди больных с аффективными расстройствами по сравнению с больными шизофренией.

Zarate и сотр. провели систематизированное катamnестическое наблюдение со сравни-

тельной оценкой частоты госпитализации больных за 5-летний период, предшествующий назначению клозапина, и повторных госпитализаций в течение пяти лет после начала приема клозапина [89]. Они показали, что при монотерапии клозапином у семнадцати больных аффективными расстройствами значительно уменьшилось число приступов болезни и повторных госпитализаций. Частота госпитализаций до этого лечения составляла $0,8 \pm 1,2$ в год, а на фоне терапии клозапином была $0,4 \pm 1,2$, что представляет собой статистически значимую разницу. Наиболее низкий уровень повторных госпитализаций был среди больных шизофренией, биполярным шизоаффективным расстройством и депрессивным шизоаффективным расстройством, а частота возникновения обострений была выше среди депрессивных больных с униполярным и биполярным расстройствами.

В своей публикации о катamnестическом исследовании применения клозапина в лечении больных с тяжелыми аффективными расстройствами Zarate и др. указали, что у 71, 2% ($n=94$) больных с биполярным расстройством и у 69,6% ($n=221$) больных с шизоаффективным расстройством наблюдалось клинически значимое улучшение состояния, которое сохранялось в дальнейшем при поддерживающей терапии препаратом (самостоятельно или в комбинации с другими препаратами) на протяжении периода от 49 дней до 4 лет [90]. Положительная терапевтическая реакция на назначения клозапина проявлялась у больных шизоаффективным и биполярным расстройством в состоянии маниакального или психотического приступа чаще, чем у больных шизофренией. Обобщенные результаты приведенных исследований, хотя многие из них и страдают методологическими недостатками, позволяют утверждать, что маниакальные, психотические и смешанные состояния в рамках биполярного расстройства особенно хорошо поддаются лечению клозапином. Свой вывод авторы оговорили тем, что в связи с риском развития агранулоцитоза, клозапин следует назначать больным психотическими аффективными расстройствами только в случае, когда у них отмечается устойчивость в отношении стандартных терапевтических средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На рис. 10.3 приведена модифицированная схема лечения острого маниакального состояния, впервые предложенная авторами в своей ранней работе [1]. Больным с умеренной или средней степенью выраженности симптоматики первоначально должен назначаться литий при уровне концентрации его в крови в пределах 0,8-1,2 мэкв/л или дивалпроэкс в дозировках, достаточных для достижения концентрации его в крови 50-125 мкг/мл. Дополнительное назначение бензодиазепинов целесообразно в следующих случаях:

- Состояние больного осложняется длительно существующими выраженными проявлениями *тревоги, ажитации и бессонницы*.
- Имеются опасения относительно возникновения *побочных явлений при назначении антипсихотических препаратов*.
- Длительное время *терапевтическая реакция* на проводимую терапию является *недостаточной*.

Своевременная отмена сопутствующего назначения антидепрессантов и/или добавок тиреоидных гормонов может способствовать проявлению реакции у терапевтически резистентных больных и препятствовать формированию течения заболевания в виде быстрой смены фаз.

Кратковременное интенсивное назначение бензодиазепинов в некоторых случаях позволяет избежать применения антипсихотических препаратов. В этом смысле многообещающим является применение лоразепама (1-2 мг), назначаемого каждые 4 часа до 12 мг/сут, а также клоназапама.

Антипсихотические препараты следует применять в тех случаях, когда у больного наблюдается:

- Сопутствующая *психотическая симптоматика*.
- Психомоторное *возбуждение*.
- Длительно существующие признаки *терапевтической резистентности*.
- *Частичная терапевтическая реакция*.

В случаях значительной клинической выраженности приступа болезни монотерапия

препаратами — стабилизаторами настроения обычно является малоэффективной и соответственно первоначальное лечение предполагает использование в качестве дополнительных назначений антипсихотических препаратов. В подобной ситуации мы рекомендуем схему постепенного наращивания дозировок этих препаратов (например, галоперидол 2-10 мг/сут; рисперидон 1-4 мг/сут).

Дивалпроэкс на начальных этапах лечения назначается в следующих случаях:

- Результаты предыдущего лечения литием *были неудовлетворительными*.
- В анамнезе у больных имеются указания на течение заболевания с *быстрой сменой фаз*.
- Состояние больного характеризуется как *смешанный или дисфорический маниакальный приступ*.
- Имеющееся аффективное расстройство у данного больного трактуется как *проявление органического заболевания*.

Дивалпроэкс может использоваться в виде монотерапии или в сочетании с литием или антипсихотическими препаратами. Вопрос о назначении карбамазепина следует рассматривать после того, как применение лития или дивалпроэкса не приносит желаемых результатов.

Вслед за этим с соблюдением осторожности могут рассматриваться различные комбинации стабилизаторов настроения и антипсихотических препаратов. Клозапин не следует применять в комбинации с финлепсином в связи с возможностью развития агранулоцитоза и подавления функций костного мозга, однако он вполне применим в сочетании с литием или дивалпроэксом.

ЭСТ назначается в случае отсутствия адекватной терапевтической реакции или состояния маниакальной спутанности, при котором больной представляет непосредственную опасность для самого себя или окружающих. Билатеральное расположение электродов является предпочтительным (только предположительно), по сравнению с унилатеральным доминантным или унилатеральным недоминантным расположением. И наконец, у наиболее терапевтически резистентных больных, возможно, целесообразно использовать комбинации ЭСТ

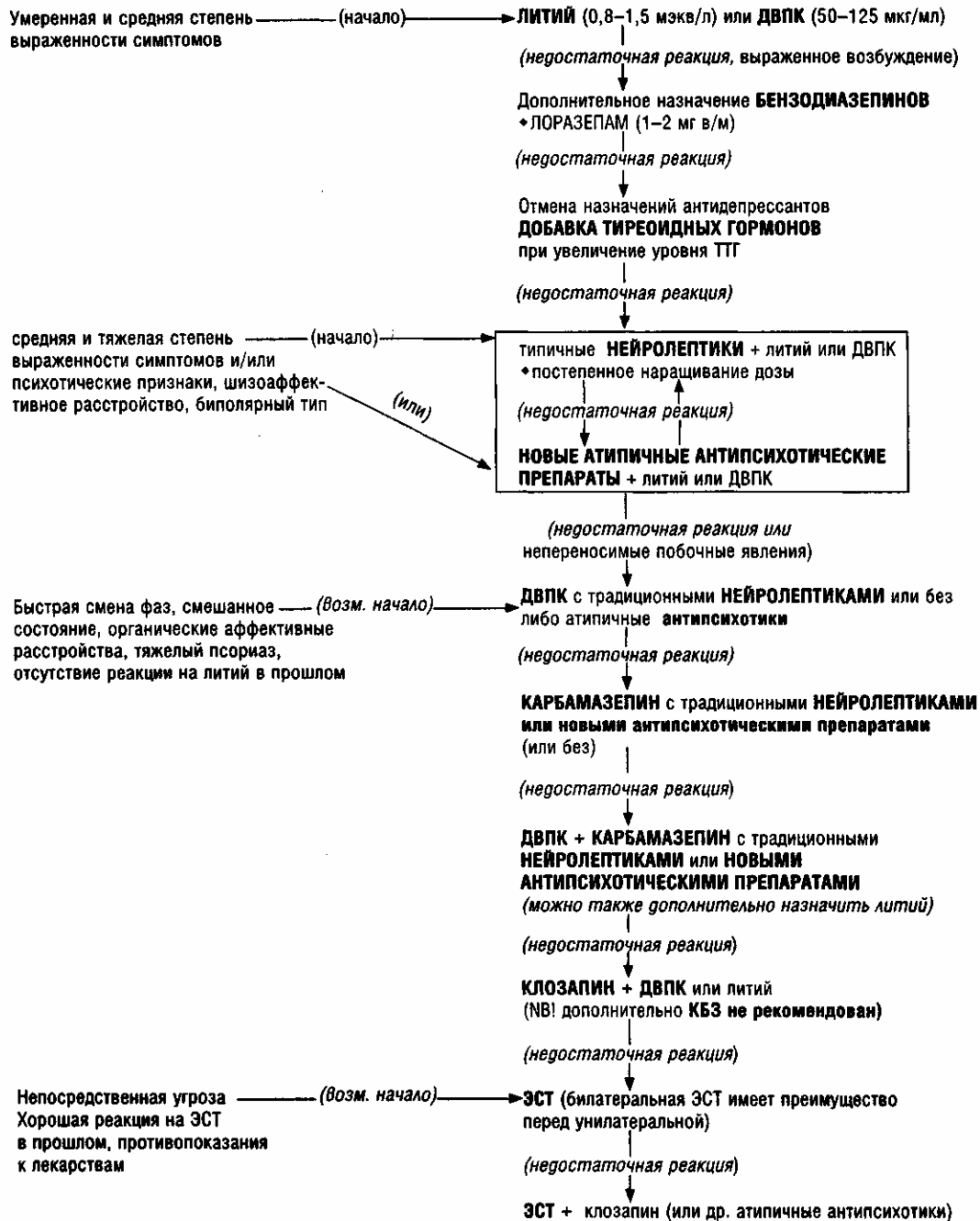


Рис. 10.3. Схема лечения острых маниакальных состояний

и клозапина (или других новых атипичных антипсихотических препаратов). Такая терапевтическая комбинация не вызывает появления значительных побочных явлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Janicak PG, Davis JM, Ayd FJ, Preskorn SH. Advances in the pharmacotherapy of bipolar disorder. In: Janicak PG, ed. Principles and practice of psychopharmacotherapy update 3. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
2. Ketter TA, Pazzaglia PJ, Post RM. Synergy of carbamazepine and valproic acid in affective illness: case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12 (4): 276-281.
3. Takezaki H, Hanaoka N. The use of CBZ in the control of manic-depressive psychosis and other manic-depressive states. *Clin Psychiatry* 1971; 13: 173-183.
4. Okuma T, Kishimoto A, Inoue K, et al. Antimanic and prophylactic effects of CBZ on manic-depressive psychosis. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1973; 27: 283-297.
5. Post RM. Non-lithium treatment for bipolar disorder. *Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl 8): 9-16.
6. Post RM. Alternatives to lithium for bipolar affective illness. In: Tasman A, Goldfinger S, Kaufman C, eds. American Psychiatric Press review of psychiatry. Vol 9. Washington, DC: APA Press 1990; 170-202.
7. Chou JCY. Recent advances in the treatment of acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 11: 3-21.
8. Dehing J. Studies on the psychotropic action of Tegretol. *Acta Neurol Belg* 1968; 68: 895-905.
9. Post RM, Uhde TW. Carbamazepine in bipolar illness. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 10-17.
10. Emrich HM, Dose M, Zerssen DV. The use of sodium valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in patients with affective disorders. *J Affective Disord* 1985; 8: 243-250.
11. Goncalves N, Stoll KD. Carbamazepin bei manischen

Syndromen. *Nervenarzt* 1985; 56: 43-47.

12. Lerer B, Moore M, Meyendorff E, Cho SR, Gershon S. Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 89-93.
13. Small JG, Klapper MH, Milstein V, et al. Carbamazepine compared with lithium in the treat-

- ment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 915-921.
14. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takaha-shi R, Hazama H. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology* 1979; 66: 211-217.
 15. Grossi E, Sacchetti E, Vita A, et al. Carbamazepine versus chlorpromazine in mania: a double-blind trial. In: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, eds. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: **Excerpta Medica**, 1984: 177-187.
 16. Sethi BB, Tiwari SC. Carbamazepine in affective disorders. In: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, eds. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: **Excerpta Medica**, 1984; 167-177.
 17. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 250-259.
 18. Nolen WA. Carbamazepine: an alternative in lithium-resistant bipolar disorder. In: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, eds. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: **Excerpta Medica**, 1984.
 19. Kramlinger KG, Post RM. Adding lithium carbonate to carbamazepine: antimanic efficacy in treatment-resistant mania. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 378-385.
 20. Klein E, Bental E, Lerer B, Belmaker RH. Carbamazepine and haloperidol versus placebo and haloperidol in excited psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 165-170.
 21. Mueller AA, Stoll KD. Carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of manic syndromes: studies in Germany. In: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, eds. *Anticonvulsants in affective disorders*. Amsterdam: **Excerpta Medica**, 1984: 139-147.
 22. Lenzi A, Grossi E, Massimetti G, Placidi GF. Use of carbamazepine in acute psychosis: a controlled study. *J Int Med Res* 1986; 14: 78-84.
 23. Luszkat RM, Murphy DP, Nunn CMH. Carbamazepine vs. lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *BrJ Psychiatry* 1988; 153: 198-204.
 24. Prien RE, Gelenberg AJ. Alternatives to lithium for preventive treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 840-848.
 25. Placidi GF, Lenzi A, Lazzerini F, Cassano GB, Akiskal HS. The comparative efficacy and safety of

- carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 (10): 490-494.
26. Watkins SE, Callender K, Thomas DR, Tidmarsh SF, Shaw DM. The effect of carbamazepine and lithium on remission from affective illness. *BrJ Psychiatry* 1987; 1150:180-182.
 27. Luszkat RM, Murphy DP, Nunn CMH. Carbamazepine versus lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *BrJ Psychiatry* 1988; 153:198-204.
 28. Stoll KD, Goncalves N, Krober HL, Demisch K, Bellaire W. Use of carbamazepine in affective illness. In: Lerer B, Gershon S, eds. *New directions in affective disorders*. New York: Springer-Verlag, 1989: 540-544.
 29. Cabrera JF, Muhlbaier HD, Schley J, Stoll KD, Muller-Oerlinghausen B. Long-term randomized clinical trial on oxcarbamazepine vs. lithium in bipolar and schizoaffective disorders: preliminary results. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19: 282-283.
 30. Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85:114-118.
 31. Simhandl C, Denk E, Thau. The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. *J Affective Disord* 1993; 28: 221-231.
 32. Stuppaek C, Barnas C, Schwitzer J, Fleischark GR. The role of carbamazepine in the prophylaxis of unipolar depression. *Neuropsychobiology* 1993; 27:154-157.
 33. Rennie TAG. Manic-depressive disease: prognosis following shock treatment. *Psychiatr Q* 1943; 17: 642-654.
 34. Thorpe FT. Intensive electrical convulsive therapy in acute mania. *J Mental Sci* 1947; 93: 89-92.
 35. Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry* 1994; 151:169-176.
 36. Schnur DB, Mukherjee S, Sackeim HA, Lee C, Roth SD. Symptomatic predictors of ECT response in medication-nonresponsive manic patients. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 63-66.
 37. McCabe MS. ECT in the treatment of mania: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 688-691.
 38. Black DW, Winokur G, Nasrallah H. Treatment of mania: a naturalistic study of ECT versus lithium

- in 438 patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:132-139.
39. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, et al. ECT compared with lithium in the management of manic states. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 727-732.
 40. Mukherjee S, Sackeim HA, Lee C. Unilateral ECT in the treatment of manic episodes. *Convuls Ther* 1988; 4 (1): 74-80.
 41. Milstein V, Small JG, Klapper MH, et al. Unilateral versus bilateral ECT in the treatment of mania. *Convuls Ther* 1987; 3 (1): 1-9.
 42. Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, George MS, Ma-rangell L, Weiss SRB. Receptor, ion channel, and neuropeptide targets for drug development: implications from the anticonvulsant model. American College of Neuropsychopharmacology Abstracts of Panels and Posters, December, 1992; 9.
 43. Dubovsky SL, Franks RD, Alien S, et al. Calcium antagonists in mania: a double-blind study of verapamil. *Psychiatry Res* 1986; 18: 309-320.
 44. Giannini AJ, Houser WL, Loiselle RH, Giannini MC, Price WA. Antimanic effects of verapamil. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1602-1603.
 45. Dose M, Emrich HM, Cording-Tommel C, Zerssen DV. Use of calcium antagonists in mania. *Psychoneuroendocrinology* 1986; 11: 241-243.
 46. Garza-Trevino ES, Overall JE, Hollister LE. Verapamil versus lithium in acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 121-122.
 47. Arkona? O, Kantarci E, Eradamlar N, Algur T. Verapamil vs. lithium in acute manics. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 376S.
 48. Giannini AJ, Loiselle RH, Price WA, Giannini JD. Comparison of antimanic efficacy of clonidine and verapamil. *J Clin Pharmacol* 1985; 25: 307-308.
 49. Hoschl C, Kozeny J. Verapamil in affective disorders: a controlled, double-blind study. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 128-140.
 50. Barton BM, Gitlin MJ. Verapamil in treatment-resistant mania: an open trial. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 101-103.
 51. Bunney WE, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13: 483-494.
 52. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-522.
 53. Janicak PG, Sharma RP, Easton M, Comaty JE, Davis JM. A double-blind, placebo-controlled trial of clonidine in the treatment of acute mania. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 243-245.

54. Von Zerssen D. **Beta-adrenergic blocking agents in the treatment of psychoses. A report on 17 cases.** *Adv Clin Pharmacol* 1976; 12: 105-114.
55. Emrich HM, von Zerssen D, Moller H-J, Kissling W, Cording C, Schietsch HJ, Riedel E. Action of propranolol in mania: comparison of effects of the d- and the l-stereoisomer. *Pharmakopsychiat* 1979; 12:295-304.
56. Moller H-J, von Zerssen D, Emrich HM, et al. Action of d-propranolol in manic psychoses. *Arch Psychiatry Neurol Sci* 1979; 227: 301-317.
57. Jouvent R, Lecrubier Y, Puesh AJ, Simon P, Wid-locker D. Antimanic effect of clonidine. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 1275-1276.
58. Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF, Jones JM. Clonidine in the treatment of mania and mixed **bipolar disorder.** *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1617-1618.
59. Hardy C, Lecrubier Y, Widlocker D. Efficacy of clonidine in 24 patients with acute mania. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1450-1453.
60. Maguire J, Singh AN. Clonidine: an effective anti-manic agent? *Br J Psychiatry* 1987; 150:863-864.
61. Giannini AJ, Extein I, Gold MS, Pottash ALC, Castellani S. Clonidine in mania. *Drug Dev Res* 1983; 3: 101-103.
62. Giannini AJ, Pascarzi GA, Loiselle RH, Price WA, Giannini JD. Comparison of clonidine and lithium in the treatment of mania. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1608-1609.
63. Janowsky D, El Yousef MK, Davis JM. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 1972; it 6732-6735.
64. Stall AL, Cohen BM, Hanin I. Erythrocyte choline concentrations in psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1991; 29 (4): 309-320.
65. Chouinard G, Young SN, Annable L A controlled clinical trial of L-tryptophan in acute mania. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 546-557.
66. Pearce JB. Fenfluramine in mania. *Lancet* 1973; i(7800):427.
67. Chiarello RJ, Cole JO. The use of psychostimulants in general psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 286-295.
68. Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 270-280.
69. McElroy SL, Dessain EC, Pope HC Jr, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:411-414.

70. Green AL, Zalma A, Berman I, et al. Clozapine following ECT: a two-step treatment. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 388-390.
71. Suppes T, Phillips KA, Judd CR. Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 338-340.
72. Hillert A, Maier W, Wetzel H, et al. Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrome — a functional approach. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25: 213-217.
73. Van Tol HHM, Bunzow JB, Guan H-C, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine [Letter]. *Nature* 1991; 350: 610-614.
74. Swerdlow NR. Dopamine and depression: circuitous logic? *Biol Psychiatry* 1993; 33: 757-758.
75. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, West SA. Pharmacological treatment of schizoaffective disorders. *Psychopharmacology* 1994; 114: 529-538.
76. Aprison MH, Takahashi R, Tachiki K. Hypersensitive serotonergic receptors involved in clinical depression: a theory. In: Halver B, Aprison MH, eds. *Neuropharmacology and behavior*. New York: Plenum, 1978: 23-48.
77. Owen RR, Beake BJ, Marby D, et al. Response to clozapine in chronic psychotic patients. *Psychopharmacol Bull* 1989; 125: 253-256.
78. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 411-414.
79. Frankenburg FR. Clozapine and bipolar disorder [Letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13 (4): 289-290.
80. Privitera MR, Lamberti JS, Maharaj J. Clozapine in bipolar depressed patients [Letter]. *Am J Psychiatry* 1993; 150 (6): 986.
81. Kando JC, Tohen M, Castillo J, Centorrino F. Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 255-257.
82. Sassim N, Grohmann R. Adverse drug reactions with clozapine and simultaneous application of benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 306-307.
83. Dwight MM, Keck PE Jr, Stanton SP, et al. Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder. *Lancet* 1994; 344: 554-555.

84. O'Croinin F, Zibin T, Holt L Hypomania associated with risperidone [Letter]. *Br J Psychiatry* 1995; 2:51.
85. Goodnick PJ. Risperidone treatment of refractory acute mania [Letter]. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(9): 431-432.
86. Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:423-429.
87. Singh AN, Catalan J. Risperidone in HIV-related manic psychosis. *Lancet* 1994; 344:1029-1030.
88. Banov MD, Zarate CA, Tohen M, et al. Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in longterm follow-up. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 295-300.
89. Zarate CA, Tohen M, Banov MD, et al. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995; 56(3) 108-112.
90. Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(9): 411-417.

Осложнения при терапии литием и вальпроатом

ЛИТИЙ

Литий является щелочным металлом и имеет общие свойства с такими химическими элементами, как натрий и калий. Это лекарственное вещество быстро абсорбируется и достигает пиковой концентрации в крови приблизительно за 1-3 ч (при приеме ретардированной формы выпуска препарата — через 6-8 ч). Полная абсорбция происходит приблизительно за 8 ч. В отличие от других психотропных препаратов он не связывается с белками, а состояние устойчивой концентрации обычно достигается после 4-6 дней приема фиксированной дозиров-

ки препарата. В табл. 10.12 приведены фармакокинетические свойства лития и двух других часто используемых стабилизаторов настроения — дивалпроэкса и карбамазепина.

При использовании лития в активной терапии, а также при поддерживающей терапии может возникать ряд серьезных осложнений, которые приведены в табл. 10.13. Чаще всего эти осложнения относятся к следующим системам:

- Почечной.
- Желудочно-кишечной.
- Эндокринной (например, щитовидной железы).

Таблица 10.12.

Фармакокинетические свойства основных стабилизаторов настроения

Свойства	Литий	Дивалпроэкс	Карбамазепин
Время достижения пиковой концентрации	1-12 ч	3-5 ч	1-5 ч
Метаболизм	Выведение через почечную систему	Окисление и конъюгация в печени	Микросомальное окисление в печени (P450 2B6)
Период полувыведения	20-27 ч	6-16 ч	15-30 ч первоначально, 10-15 ч при длительном приеме
Время достижения состояния устойчивой концентрации	4-7 дней	1-3 дня	2-4 ч дня первоначально, 4-5 ч дней после изменения дозировки
Связывание с белками	0	90-95%	70-80%
Терапевтический диапазон	0,8-1,5 мэкв/л	45-150 мкг/мл (предполагаемый)	4-15 мкг/мл (предполагаемый)

Таблица 10.13.

Осложнения при применении лития

Орган и функциональная система	Клинический признак	Примечание
Сердечно-сосудистая	Изменения на ЭКГ	Снижение пика Т, задержка или нерегулярный ритм, увеличение интервала PVC, синусовая аритмия
Дерматологическая	Угри	Ухудшение
	Псориаз	Появление резистентности к проводимой терапии
	Симптоматический дерматит	Макулопапулярная и фолликулярная сыпь
Эндокринная Действие на плод (тератогенное)	Гипотиреозное состояние	Клинически незначительное
	Порок трикуспидального клапана	Аномалия Эбштейна
	Порок предсердной перегородки	
Желудочно-кишечная	Анорексия	Обычно признаки возникают вначале лечения и носят преходящий характер или являются ранними проявлениями токсического действия. Применение ретардированной формы выпуска может существенно уменьшить эти признаки.
	Тошнота (10–30 %)	
	Рвота	
	Диарея (5–20 %)	
Система крови	Гранулоцитоз	Возможно, целесообразно применение при синдроме Фелти и ятрогенной нейтропении. Необходимо учитывать при лейкопении, возникшей при применении КБЗ
ЦНС	Тремор	Пропранолол может купировать возникшее осложнение
Почечная	Полиурия–полидипсия	Может быть показателем наступающих морфологических изменений. Требуется поддержание баланса жидкости

- Сердечно-сосудистой.
- ЦНС

Тщательное наблюдение за состоянием тиреодной, почечной и сердечно-сосудистой систем позволяет избежать потенциально наиболее тяжелых осложнений при длительной терапии литием [1].

Противопоказаниями к применению лития являются соматические расстройства, относящиеся к нарушению электролитного баланса или функций сердечно-сосудистой и почечной систем. Таким образом, больные с неустойчивым балансом жидкости и электролитов, азотемией или больные, принимающие диуретики, требуют тщательного обследования и наблюдения. Вследствие возможного влияния на синусовый ритм литий не следует применять в терапии больных с нарушением функции синусового узла [2].

Больные с гипертонией, принимающие диуретики, по возможности должны быть переведены на р-блокаторы для того, чтобы им можно было назначать литий. Если же больной продолжает прием мочегонных средств, то терапия литием должна сопровождаться более тщательным мониторингом уровня его концентрации в крови и при этом обычно используются более низкие дозировки препарата. Любые нарушения со стороны почечной системы, которые препятствуют процессу фильтрации лития, могут привести к токсическим явлениям в результате накопления этого препарата в организме. Назначение лития противопоказано при острой почечной недостаточности, однако у больных с хронической недостаточностью с достаточно стабильным состоянием на фоне гемодиализа литий может применяться при условии тщательного мониторинга и использова-

ния более низких дозировок. В этих случаях следует также рассматривать возможность применения альтернативных препаратов (ДВПК, КБЗ), обмен которых происходит в системе печени, или ЭСТ. Возникающие осложнения можно купировать путем приспособления дозировок лития, назначения дополнительных препаратов (например, L-тироксина у больных с явлениями гипотиреоза) или перевода на альтернативные виды терапии.

Кроме того, при назначении лития могут возникать специфические осложнения во время беременности.

Почечная система

Необходимо отметить, что процесс реабсорбции лития в проксимальных отделах почек подобен реабсорбции натрия, поэтому состояние недостаточности натрия (например, в результате ограничения потребления соли) может стимулировать процесс задержки лития и увеличивать риск его токсического воздействия. Литий выводится из организма почти полностью через почки. Период его полувыведения зависит от возраста и составляет 18-20 ч у лиц молодого возраста, а у пожилых людей и больных с уремическим состоянием — 36 ч или более. С другой стороны, больным с высоким уровнем потребления натрия требуется соответствующее повышение дозировок лития. Это приводит к тому, что литий обладает достаточно узким диапазоном безопасного применения и требует регулярного определения уровня концентрации его в крови, а также точного инструктирования больного по поводу изменений диеты, интенсивности физических нагрузок или приема других лекарств, которые влияют на концентрацию лития в крови.

В последние 20 лет исследователи проявляли большой интерес к влиянию лития на функцию почек, поскольку оно может выражаться в виде определенных морфологических изменений (например, интерстициальный фиброз, атрофию канальцев, гломерулярный склероз) у 10% больных. После оценки соответствующих публикаций мы пришли к заключению, что передозировка препарата или высокий терапевти-

ческий уровень его концентрации в крови у некоторых больных не обязательно ведет к клинически значимым нарушениям почечной функции [3]. Сорреп в 1980 г. не нашел существенных различий в функции почек в двух группах больных биполярным расстройством, различавшихся по признаку терапевтического применения лития [4]. Он пришел к заключению, что подобие между этими двумя группами требует проведения контролируемых исследований токсичности лития, в ходе которых в контрольные группы должны подбираться больные по принципу пола и возраста с тем же заболеванием, так как аффективные расстройства могут непосредственно влиять на морфологию почек. Нам же известно только одно сообщение, объективность которого сомнительна, о развитии почечной недостаточности в отсутствие острой или длительной передозировки лития [5]. Hetmar и др. (1986) заключили, что связанное с приемом лития нарушение функции почек определяется не длительностью приема препарата, а такими характеристиками, как пол, возраст, количество имевшихся в прошлом передозировок препарата, наличие почечного заболевания и режим приема препарата (многократный или однократный прием в течение дня) [6]. **В заключение необходимо подчеркнуть, что определенные морфологические изменения в почках могут возникать при длительном приеме лития, однако клинические признаки нефротоксического действия наблюдаются крайне редко.**

Некоторое время считалось, что применение препарата в ретардированной форме позволяет снизить токсическое действие на почки, однако последние данные заставляют исследователей в этом сомневаться. Больным, длительное время принимающим литий, необходимо регулярно (1 раз в год) проводить лабораторный контроль функции почек (общий анализ мочи, содержание азота мочевины, содержание креатинина). При обнаружении каких-либо нарушений следует назначать лабораторное исследование клиренса креатинина и суточное исследование мочи. Желательно уменьшать поддерживающие дозировки лития до минимального уровня его оптимальной кон-

центрации в крови, а также по возможности избегать сопутствующего назначения антипсихотических препаратов, которые могут усиливать токсическое действие лития на почки. **Последние данные свидетельствуют о целесообразности использования режима однократного в течение дня приема лития, что позволяет сократить кратность достижения пиковых концентраций препарата в крови в течение суток [7].**

Почти у 60% больных, принимающих литий, возникает синдром *полиурии—полидипсии*, это часто приводит к отказу от продолжения терапии, которая во всех остальных отношениях является эффективной. Полиурия (выделение более 3000 мл мочи в сутки) может приводить к повреждению почек. Поэтому подобное расстройство следует всегда предотвращать. Схема купирования этого осложнения предполагает:

- Адекватное замещение жидкости.
- *Приспособление дозировки или режима приема* препарата (например, уменьшение дозировки или перевод на однократный прием препарата).
- Применение *мочегонных средств* по типу тиазида или амилорида при контроле за уровнем концентрации лития и калия в крови.
- *Перевод с обычных форм* препарата на прием ретардированной формы выпуска препарата (или наоборот).
- Назначение *индометацина* также может оказаться полезным, однако при этом может потребоваться снижение дозировки лития [8].

Нефротический синдром, клинически характеризующийся протеинурией, является редким проявлением непереносимости больным лития. Как и в случаях с другими редко возникающими осложнениями, всегда следует рассматривать возможность случайного совпадения. Лечение этого осложнения предполагает отмену лития и назначение кортикостероидов [9].

Желудочно-кишечная система

Наиболее частые ранние жалобы больных при приеме лития относятся к желудочно-кишечной системе. Для предотвращения чувства тошноты,

обычно возникающей при приеме препарата, рекомендуется назначать литий вместе с приемом пищи. В этом отношении может оказаться благоприятным также назначение ретардированной формы выпуска лития, однако, с другой стороны, это может спровоцировать диарею в связи с возникающим местным раздражением кишечника при медленной абсорбции препарата.

Эндокринная система

Вероятно, литий проявляет свое **антигипотиреоидное действие, препятствуя высвобождению тиреоидных гормонов (например, Т₃, тироксина) [10].** Кроме того, он подавляет процесс поглощения йода щитовидной железой и соответственно препятствует йодированию тирозина. Клинические проявления такого антигипотиреоидного действия возникают достаточно редко. Считается, что только у 5% больных, принимающих литий в течение 18 месяцев или больше, развиваются явления гипотиреоза или диффузного зоба (у женщин риск развития этого осложнения несколько выше) [11]. Определенную осторожность при назначении лития необходимо соблюдать у больных с заболеваниями щитовидной железы или при сопутствующем назначении препаратов, которые также могут влиять на ее функцию. При проведении поддерживающей терапии литием обычно рекомендуется ежегодное лабораторное исследование функции щитовидной железы, однако, вероятно, клинически более целесообразным является раннее выявление признаков гипотиреоза (прибавка в весе, зябкость, выпадение волос). Уровень тиреотропного гормона может являться ранним показателем наступающих изменений в функции щитовидной железы, и его высокие показатели предполагают назначение добавки тиреоидных гормонов, что позволяет избежать развития гипотиреоза или зоба. **Как ни странно, признаки этого осложнения в некоторых случаях могут принимать за начало депрессивного состояния в рамках заболевания, по поводу которого проводится лечение литием. Поэтому ранним объективным признаком этого осложнения является повышение уровня тирео-**

тройного гормона до верхней границы нормы (или слегка выше). Более того, эта симптоматика чаще возникает у больных с недостаточной терапевтической реакцией на литий и/или предшествует формированию течения болезни с быстрой сменой фаз [12]. Признаки гипотиреозидизма исчезают после прекращения назначений лития.

Влияние лития на функцию щитовидной железы при длительной поддерживающей терапии (до 22 лет) было оценено Perrild и др. с помощью ультразвуковой диагностики у 100 больных, страдающих биполярным и униполярным расстройством [13]. Зоб чаще встречался у больных, принимавших литий в течение 1-5 лет (40%) и более 10 лет (50%), по сравнению с больными, не принимавшими литий (16%). Гипотиреозидизм наблюдался в 4% случаев среди больных, принимавших литий 1-5 лет, и в 21% — более 10 лет. Интересно, что более чем у половины больных не выявлялись признаки аутоиммунного тиреоидного расстройства, что может указывать на непосредственное действие лития на щитовидную железу. Авторы отмечают, что значительный разброс данных о частоте возникновения зоба (3,6-48%) в предшествующих работах, возможно, связан с недостаточно объективным методом клинической оценки, каким является пальпация щитовидной железы.

Сердечно-сосудистая система

Действие лития на сердечно-сосудистую систему, как правило, хорошо переносится больными независимо от уровня концентрации препарата в крови (токсического или терапевтического). К наиболее типичным изменениям относятся:

- Уплотнение или инверсия *T* волны.
- Появление *U* волн.
- *Задержки проведения*, такие как атриовентрикулярная блокада первой степени.

Как уже говорилось, литий противопоказан больным с сердечной недостаточностью при наличии признаков неустойчивости состояния [2]. У больных с раннее перенесенными заболеваниями сердца и у лиц пожилого возраста до начала терапии литием следует проводить

электрокардиографическое исследование. Сопутствующее назначение кардиологических препаратов (за исключением диуретиков) обычно является вполне безопасным. При назначении верапамила, который может снижать уровень концентрации лития в крови требуется более тщательный мониторинг для подтверждения наличия у больного стабильной терапевтической концентрации препарата в крови [14]. Имеются также некоторые данные, что верапамил потенцирует предрасположенность к проявлению нейротоксического действия лития. Использование таких препаратов, как метилдопа и эналаприл может вызывать повышение уровня концентрации лития в крови. При необходимости назначения противогипертензивных средств на фоне терапии литием наиболее целесообразно использовать В-блокаторы.

Центральная нервная система

Достаточно часто у больных возникают жалобы на незначительный тремор. Это явление легко купируется назначением пропранолола (30-120 мг) за 2 ч до того времени, когда необходимо выполнение точных, мелких движений. В одном из последних сообщений высказывается предположение о недооценке возможных неврологических последствий терапии препаратами лития [15]. Так, авторы этих сообщений констатировали, что при отмене литиевой терапии значительно улучшаются 9 из 10 показателей оценки состояния познавательных функций, творческого потенциала и качества выполнения высокодифференцированных двигательных актов. Эти результаты указывают на возможное отрицательное влияние лития на функции ЦНС. Данные осложнения не представляют серьезной угрозы, но могут существенно повлиять на готовность больного следовать терапевтическим рекомендациям (табл. 10.14).

Другие побочные явления

Больные также испытывают следующие побочные явления:

- *Отечность.*
- *Прибавка в весе.*
- *Психологические проблемы* [16,17].

Таблица 10.14.
Терапия литием: другие типичные осложнения

Осложнение	Встречаемость	Примечание
Отечность	10-15 %	В основном нижние конечности Временный или периодический характер возникновения Является следствием действия на метаболизм натрия/углеводов Следует соблюдать осторожность при назначении диуретиков и ограничении поступления соли в организм для избегания токсического действия лития
Прибавка в весе Тремор	Приблизительно 75%	В среднем на 4 кг Более 20 кг у 2% Более 10 кг у 20% Более интенсивная прибавка при сочетании назначения с антидепрессантами; или антипсихотиками
	10-65%	Зависит от дозировки Ухудшается при сочетании с антидепрессантами или антипсихотиками У мужчин больше, чем у женщин Частота возникновения увеличивается с возрастом Целесообразно снижение дозировок или использование р-блокаторов
Психологические нарушения Снижение качества концентрации/памяти Усталость/слабость Снижение полового влечения Утрата яркости переживаний и безразличие	Приблизительно 10 %	Часто приводит к несоблюдению терапевтического режима Может быть ранним проявлением токсичности Может маскироваться под начало обострения депрессивной фазы Диагностика возможного гипотиреоза Больные могут не заметить наступления эйфории

Большинство из этих побочных явлений купируются изменением дозировки лития и назначением других форм препарата или самостоятельно проходят с течением времени, однако они могут провоцировать несоблюдение больными терапевтического режима. *Отечность*, вероятно, является следствием задержки натрия в организме и, не представляя существенного клинического значения, вызывает крайнее неприятие больного. При этом больных нужно предостеречь относительно самолечения диуретиками с целью *снижения веса тела*.

Осложнения при беременности

Прием лития по возможности должен быть прекращен в период беременности и кормления грудью (см. также разд. "Лечение в период беременности" гл. 14). Литий с профилактической целью часто назначается женщинам в детородном возрасте, которые страдают биполярным расстройством. Однако при этом всегда существует опасность его тератогенного действия в первую очередь в формировании врожденных пороков сердца (например, аномалия Эбштейна). Результаты недавнего исследования, Jacobsen и др. (1992) показали, что не было об*^

наружено различий по признаку тератогенеза у женщин, принимавших и не принимавших литий в первом триместре беременности [18]. Schou недавно в своем обзоре сформулировал пять важных проблем в этой области, включая:

- Риск формирования *пороков развития* у плода.
- Вероятность формирования *отклонений в дальнейшем развитии* ребенка.
- *Изменения фармакокинетики* лития в период беременности.
- Вероятность существования "*дополнительных эффектов*" лития во время беременности.
- Относительную противопоказанность терапии литием *при естественном вскармливании* новорожденного [19].

В связи с вероятностью формирования пороков развития сердечно-сосудистой системы (например, аномалии Эбштейна, порока развития трикуспидального клапана) Schou считает, что женщины, принимающие препараты лития, обязательно должны использовать противозачаточные средства в периоды возможного наступления беременности. Терапия литием должна быть прекращена при планировании беременности или сразу после того, как женщина узнает о том, что она беременна. Однако учитывая данные Jacobsen и коллег [18] необходимо тщательно взвешивать все "за" и "против" при отмене лития в период беременности у женщин, страдающих аффективными расстройствами. К сожалению, возможные альтернативные способы лечения — карбамазепин или дивалпроэкс — также могут обладать тератогенным действием, в частности, влияя на закладку нервной трубки [20].

Рассматривая потенциальное взаимодействие между состоянием беременности и течение биполярного расстройства, Schou отмечает, что в одной из работ было отмечено следующее:

- *Снижение частоты госпитализации* (на 75%) больных биполярным расстройством в период беременности по сравнению с обычным уровнем.
- *Восьмикратное увеличение частоты* поступления в стационар в течение 1-го месяца после родов.

- Частота поступлений в стационара *два раза выше* в течение 2-го месяца после родов по сравнению с двенадцатым.

И наконец, при высоких дозировках лития повышается риск увеличения размеров плода, преждевременных родов и перинатальной смертности (по неопубликованным материалам).

У новорожденных, матери которых принимали литий, отмечается угнетение деятельности ЦНС, снижение пищевой активности, увеличение щитовидной железы и гипотиреозидизм. Эти явления носят преходящий характер. У грудных детей при естественном вскармливании обнаруживается концентрация лития в крови равная 0,1-0,5 уровня концентрации препарата в крови матери. Следовательно, целесообразность поддерживающей терапии литием должна рассматриваться с учетом здоровья не только матери, но и ребенка.

Проблема позднего "поведенческого тератогенеза" изучалась у 60 детей, матери которых принимали литий в период беременности, в сравнении с 57 сиблингами. Обнадеживающим является тот факт, что частота возникновения отклонений в психическом развитии в обеих группах была одинаковой [21].

В различные периоды беременности может изменяться процесс выведения лития из организма через почки. В связи с этим может потребоваться:

- *Увеличение дозировки* препарата в поздние периоды беременности.
- *Прекращение назначений* лития за несколько дней до родов.
- *Возобновление приема* лития спустя несколько дней после родов в более низких дозировках.

Токсичность

Токсическое действие лития (хроническое, подострое, острое) может быть следствием различных факторов, снижающих процесс клиренса препарата из организма, или результатом одномоментного или длительного превышения дозировок (и как следствие, повышения уровня концентрации препарата в крови) [22]. Степень выраженности токсического действия можно классифицировать следующим образом: